

# Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban

Kortversjon: IS-2050 2.2

Dato: April 2015



Statens legemiddelverk  
Norwegian Medicines Agency



## Generelt

Dette er kortversjon av informasjon IS-2050 om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler (DOAK) dabigatran, rivaroksaban og apixaban utarbeidet av Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon, april 2015

<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>

DOAK (direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidler) har i omfattende kliniske utprøvningsprogrammer vist like god effekt og sikkerhet som tradisjonelle antikoagulasjonsmidler. Siden klinisk erfaring fortsatt er begrenset må indikasjon vurderes nøye.

DOAK gis i fast dose tilpasset pasientens kliniske tilstand og rutinemessig monitorering av antikoagulasjonsgraden er ikke nødvendig.

DOAK har kort halveringstid (8-14 timer). Etterlevelse er meget viktig. DOAK må ikke gis til pasienter med forventet dårlig etterlevelse. Pasienten må ikke hoppe over en dose. Notér hvilke tidspunkter pasientene tar sine medisiner når de er til kontroll.

Ved betydelig skrøpelighet og polyfarmasi bør spesiell forsiktighet vises. Overvei seponering ved demens, falltendens og ved svekket formidlingsevne av alvorlige blødningssymptomer.

## Oppstart og oppfølging ved antikoagulasjon

Hemoglobin, trombocytter, kreatinin, estimert GFR (eGFR), ALAT, gamma-GT, INR og evt. APTT anbefales undersøkt før oppstart og ved eventuelle komplikasjoner/bivirkninger. Dette gjelder spesielt indikasjonene atrieflimmer og venøs trombose (langvarig bruk).

Pasientene bør utstyres med pasientkort og informeres om viktigheten av etterlevelse.

Det anbefales at man måler kreatinin og estimerer eGFR minst en gang årlig. Vurder hyppigere måling ved kjent nedsatt nyrefunksjon, skrøpelighet og polyfarmasi.

Lenke til eGFR kalkulator: <http://nevro.legehandboka.no/skjema-kalkulatorer/kalkulatorer/diverse/egfr-kalkulator-30424.html>

## Indikasjoner

**OBS! DOAK skal kun brukes på godkjente indikasjoner.** Ved behov for antikoagulasjon utenom disse indikasjoner skal konvensjonelle midler brukes

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroksaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Warfarin (Marevan)
Akutt koronarsyndrom	Nei	Ja	Nei	Nei
Postoperativ tromboseprofylakse etter gjennomgått elektiv kne- og hofteprotese kirurgi	Ja	Ja	Ja	Ja
Forebygging av slag og systemiske embolier hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	Ja	Ja	Ja	Ja
Behandling av akutt dyp venetrombose eller lungeembolisme	Ja	Ja	Ja	Ja
Forebygging av tilbakevendende dyp venetrombose eller lungeembolisme	Ja	Ja	Ja	Ja

## Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon

**Per Morten Sandset**, spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Oslo universitetssykehus HF

**Waleed Ghanima**, spesialist i hematologi, overlege, dr.med., Sykehuset Østfold Fredrikstad

**Lene G. Dalbak**, spesialist i allmennmedisin, fastlege, Lillestrøm legesenter

**Stephan Ore**, spesialist i allmennmedisin, sykehjemslege, Oppsalhjemmet i Oslo

**Anne Hege Aamodt**, spesialist i nevrologi, overlege, PhD, Oslo universitetssykehus HF

**Jan Eritsland**, spesialist i kardiologi, overlege, dr.med., Oslo Universitetssykehus HF

**Per Wiik Johansen**, spesialist i klinisk farmakologi, overlege, dr.med., Oslo Universitetssykehus HF

**Kristine Lundereng**, spesialist i klinisk farmasi, klinisk farmasøyt, Sykehusapoteket i Levanger og Medisinsk avdeling Sykehuset Levanger, Helse Nord-Trøndelag HF.

**Anne Vegard Stavelin**, bioingeniør, PhD, Noklus, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Bergen

**Ann-Helen Kristoffersen**, spesialist i medisinsk biokjemi, overlege/PhD, Haukeland Universitetssykehus/Noklus, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Bergen

**Vigdis Bache Semb**, master i helsefagvitenskap, Tromboseklinikken, Bærum sykehus, Vestre Viken HF

**Per Westli**, Landsforeningen for hjerte- og lungesyke (LHL)

**Steinar Madsen**, spesialist i kardiologi, medisinsk fagdirektør/avdelingsoverlege, Statens legemiddelverk

**Øyvind Melien**, spesialist i klinisk farmakologi, dr. med., seniorrådgiver Helsedirektoratet

## Viktige kontraindikasjoner - full informasjon finnes i preparatomtalene

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroksaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Warfarin (Marevan)
Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjon	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert	Indisert
Svangerskap	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert i 1. trimester og siste 4 uker i graviditet <sup>1</sup>
Amming	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert	Kan anvendes under amming
Aktiv klinisk blødning	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon	Kontraindisert ved GFR<30 ml/min	Ikke anbefalt ved GFR<15 ml/min	Ikke anbefalt ved GFR<15 ml/min	Forsiktighet ved nyresvikt
Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko	Kontraindisert ved nedsatt leverfunksjon el. leversykdom som kan påvirke overlevelse	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert

<sup>1</sup> Warfarin skal kun benyttes under graviditet hvis strengt nødvendig.

## Dosering

**OBS! Behandlingsvarighet bestemmes ut fra klinisk situasjon.** Bivirkninger og terapivikt meldes til RELIS (<http://www.relis.no/meldeskjema>).

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroksaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Warfarin (Marevan)
Akutt koronarsyndrom	–	2,5 mg x 2. ASA: 75-100 mg bør også tas daglig, eller 75-100 mg ASA i tillegg til 75 mg klopido-rel eller standard daglig dose tiklopidin.	–	–
Postoperativ tromboseprofylakse etter gjennomgått elektiv kne- og hofteprotese kirurgi	110 mg x 1 startes 1-4 timer etter kirurgi deretter 220 mg x1 eller 150 mg x1 <sup>1</sup>	10 mg x 1 startes 6-10 timer etter kirurgi	2.5 mg x 2 startes 12-24 timer etter kirurgi	Individuelt tilpasset dosering
Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjon	Kontraindisert	Kontraindisert	Kontraindisert	1. For tolokks aorta-ventiler innsatt etter år 2000 bør INR være ca. 2.5 (2.0-3.0) 2. For andre hjerteklaffer bør INR være ca. 3 (2.5-3.5)
Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	150 mg x 2 110 mg x 2 <sup>1</sup>	20 mg x1 15 mg x1 <sup>2</sup>	5 mg x 2 2.5 mg x 2 <sup>4</sup>	Doseres etter INR mål 2.5 (2.0-3.0)
Behandling av akutt dyp venetrombose/lungeemboli	150 mg x 2 110 mg x 2 <sup>1</sup> med minst 5 dagers parenteral antikoagulasjon innledningsvis	15 mg x 2 i 3 uker deretter 20 mg x1	10 mg x 2 i 1 uke, deretter 5 mg x 2	Doseres etter INR mål 2.5 (2.0-3.0)
Forebygging av tilbakevendende dyp venetrombose eller lungeemboli	150 mg x 2 110 mg x 2 <sup>1</sup> med minst 5 dagers parenteral antikoagulasjon innledningsvis	20 mg x1 15 mg x1 <sup>3</sup>	2,5 mg x 2	Doseres etter INR mål 2.5 (2.0-3.0)

Fotnoter <sup>1</sup> pasienter ≥ 80 år, pasienter som samtidig bruker verapamil. Andre tilstander etter individuell vurd., se SPC

<sup>2</sup> GFR 15-49 ml/min.

<sup>3</sup> GFR 15-49 ml/min og blødningsrisiko antatt høyere enn risiko for tilbakevendende DVT eller LE

<sup>4</sup> eGFR 15-29 ml/min eller 2 av følgende: ≥80 år, ≤60 kg, kreatinin ≥ 133µmol/l

## Etterlevelse av behandling og oppbevaring av legemidler

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroksaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Warfarin (Marevan)
Glemt tablett/kapsel	Over 6 timer til neste dose: ta uteglemt tablett. Under 6 timer til neste dose: hopp over uteglemt dose.	Uteglemt dose tas umiddelbart. Ikke ta mer enn 1 tabl/dag ved 1 dagl. dose og ikke mer enn 2 tabl/dag ved 2 dagl. doser.	Uteglemt dose tas umiddelbart. Fortsett dosering som tidligere.	Uteglemt dose tas så snart pasienten husker det samme dag. Flere uteglemt doser kompenseres over flere dager.
Dosett/multidosepasienter	Kan ikke multidosepakkes eller oppbevares i dosett. Spesialdesignet dosett kan fås via apotek.	Kan multidosepakkes	Kan multidosepakkes	Kan multidosepakkes

## Bytte fra warfarin (Marevan) eller lavmolekylært heparin (Klexane/Fragmin) til DOAK

OBS! DOAK skal ikke kombineres med heparin eller lavmolekylært heparin (Klexane, Fragmin)

Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroksaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Warfarin (Marevan)
<b>Bytte fra warfarin</b>			-
Warfarin seponeres og dabigatran startes ved INR < 2.0	Atrieflimmer: warfarin seponeres og rivaroksaban startes ved INR ≤ 3.0 Venøs trombose (DVT/LE): warfarin seponeres, rivaroksaban startes ved INR ≤ 2.5	Warfarin seponeres og apixaban startes ved INR < 2.0	-
<b>Bytte fra enoksaparin (Klexane) eller dalteparin (Fragmin)</b>			
Dabigatran gis i stedet for neste injeksjon.	Rivaroksaban gis i stedet for neste injeksjon.	Apixaban gis i stedet for neste injeksjon.	Skal overlappes med Klexane/Fragmin inntil INR > 2.0

## Farmakokinetikk

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroksaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Warfarin (Marevan)
Koagulasjonsvirkning	Trombinhemmer	Faktor Xa-hemmer	Faktor Xa-hemmer	Hemmer koagulasjonsfaktor II, VII, IX, X
Tid til C <sub>max</sub> (timer)	0.5-2	2-4	3-4	C <sub>max</sub> ikke relevant 4-5 dager for AK-effekt
Halveringstid ved normal nyrefunksjon (timer)	14	8	12	37-89 (R-warfarin), 21-43 (S-warfarin)
Utskillelse i urin	85 %	ca 33 % uendret; ca 33 % metabolisert	27 %	Metabolittene utskilles i urinen

## Kirurgi og andre inngrep

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroksaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Warfarin (Marevan)
Intramuskulære eller dype subkutane injeksjoner	Settes umiddelbart før neste dose, d.v.s. ved «trough»-verdi.			Dype injeksjoner bør unngås ved INR>2.0 målt injeksjonsdagen
Elektiv kirurgi-Små inngrep. (f.eks: tannekstraksjon, føflekkeksisjon, endoskopier med biopsi)	Kan opereres 24 timer etter siste tablettinntak ved GFR>50 ml/min og 48 timer etter ved GFR 30-50 ml/min. Dabigatran kan vanligvis starte dagen etter operasjon.	Kan opereres 24 timer etter siste tablettinntak.  Rivaroksaban kan vanligvis starte dagen etter operasjon.	Kan opereres 24 timer etter siste tablettinntak.  Apixaban kan vanligvis starte dagen etter operasjon.	Warfarin seponeres i samsvar med gjeldende retningslinjer. Se:»Marevan og kirurgi» fra Nycomed. Utgave 2 eller:»Warfarin i praksis»: <a href="http://legeforeningen.no/Pagefiles/25973/warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf">http://legeforeningen.no/Pagefiles/25973/warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf</a>
Elektiv kirurgi-Større inngrep eller høy blødningsrisiko	Kan opereres 48 timer etter siste tablettinntak ved GFR>50 ml/min og 96 timer etter ved GFR 30-50 ml/min. Start dabigatran postoperativt dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon, vurder supplerende profylaksedose med LMV heparin inntil behandling med dabigatran kan starte.	Kan opereres 48 timer etter siste tablettinntak. Start rivaroksaban postoperativt dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon, vurder supplerende profylaksedose med LMV heparin inntil behandling med rivaroksaban kan starte.	Kan opereres 48 timer etter siste tablettinntak. Start apixaban postoperativt dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon, vurder supplerende profylaksedose med LMV heparin inntil behandling med apixaban kan starte.	

## Tiltak ved alvorlige blødninger inkludert hjerneblødninger ved bruk av DOAK

### A. Generelle tiltak

1. Vurder tidspunkt for siste legemiddelinntak og pasient-etterlevelse. Dersom blødningen oppstår etter én halveringstid (se tabell for farmakokinetikk over), vil medikamenteffekten normalt være så lav at det ikke blir behov for antidot.
2. Stabilisering av pasienten med væske og transfusjoner
3. Sikre hemostase
4. Aktivt kull er effektivt for å fjerne dabigatran hvis tablett er gitt <2-3 timer siden
5. Seponere antikoagulasjon

### B. Bruk av Protrombin-komplekkskonsentrater (PCC):

PCC skal gis ved alvorlige blødninger. Foreliggende data kan tyde på at PCC er mest velegnet til å motvirke effekten av faktor Xa-hemmere (rivaroksaban og apixaban), mens aktivert PCC (aPCC) bør foretrekkes ved alvorlig blødning som oppstår under behandling med trombinhemmer (dabigatran).

-PCC - (Confidex®, Octaplex® eller Prothromplex®) 30-50 IE/kg  
- aktivert PCC (Feiba®) PCC eller 50-80 IE/kg

## Interaksjoner

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroksaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Warfarin (Marevan)
Interaksjoner med legemidler	Platehemmere og NSAIDs øker blødningsfaren og bør unngås hvis mulig Alle antikoagulasjonsmidler har betydningsfulle interaksjoner med andre legemidler. Slå opp i preparatomtalen eller en interaksjonsdatabase for å vurdere eventuelle interaksjoner før du skriver ut NOAK eller warfarin. <a href="http://www.legemiddelinteraksjoner.no">www.legemiddelinteraksjoner.no</a>			
Interaksjoner med naturlegemidler	Trolig redusert effekt ved bruk av Johannesurt			Mange interaksjoner, bl.a. Johannesurt
Interaksjoner med mat og alkohol	Ingen kjente			Mange interaksjoner, bl.a. variasjon i vitamin K i kosten