



ANTIKOAGULANTIA - FARMAKOLOGIEN

Birgitte Klindt Poulsen
Overlæge
Klinisk farmakologisk afdeling
Aarhus Universitetshospital

INTERESSEKONFLIKTER

- Ingen



CASE

- 59-årig mand i AK-behandling grundet lungeemboli for 3 mdr siden indlægges med INR > 8
 - 3 dage siden indlagt obs AKS – afkræftet
 - Paraklinik OK
- Medicin
 - Enttabl. Pantoprazol 40 mg, 1 x 1 dgl. (2 ugers kur, opstartet 3 dage før indlæggelsen)
 - Tabl. Marevan 2,5 mg efter skema.
 - Tabl. Hjertemagnyl 75 mg, 1 x 1 dgl.
 - Deptabl. Imdur 30 mg, 1 x 1 dgl.
 - Tabl. Carvedilol 6,25 mg, 1 x 2 dgl.
 - Tabl. Amlodipin 5 mg, 1 x 1 dgl.
 - Tabl. Corodil Comp. 20+12,5 mg, 1 x 2 dgl.
 - Tabl. Atorvastatin 80 mg, 1 x 1 dgl.(opstartet 3 dage siden)
 - Kapmod. Tamsulosin 0,4 mg, 1 x 1 dgl.
 - Tabl. Pinex 500 mg, 2 stk. PN, max x 4 dagligt. (taget mere end vanligt)
 - Kaps. Mandolgin 50 mg, 1 stk. PN max x 3 dagligt.(taget mere end vanligt)
 - Tabl. Klopidogrel 75 mg, 1 x 1 dgl.
 - Inhl. Ventoline 0,2 mg, 1 sug PN, max x 4 dagligt

CASE FORTSAT

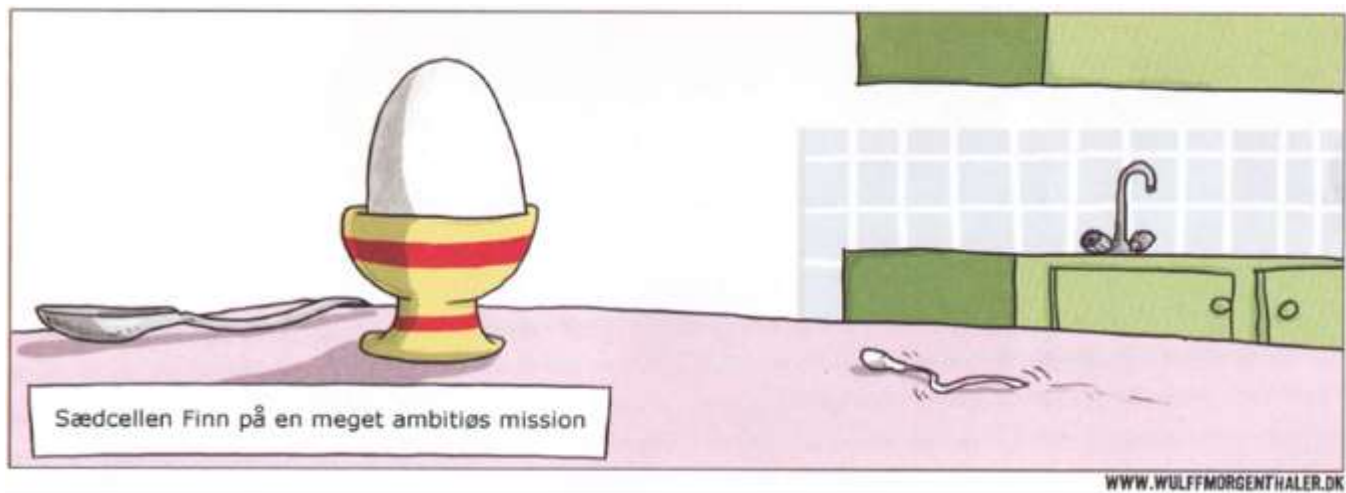
- Grundet høj INR anbefales skift til rivaroxaban 15 mg x 2
 - Dette gennemføres
- 5 dage efter indlægges patienten med svær GI-blødning, Hb fald fra 9,4 til 4,6

- Problemer
 - Ingen refleksioner over hvorfor INR var høj
 - Skift fra marevan til rivaroxaban(trods INR over 8!!!!)
 - Skift til høj dosis af rivaroxaban 15 mg x 2
 - Ikke styr på farmakologi, virkning, interaktioner, risici!!!

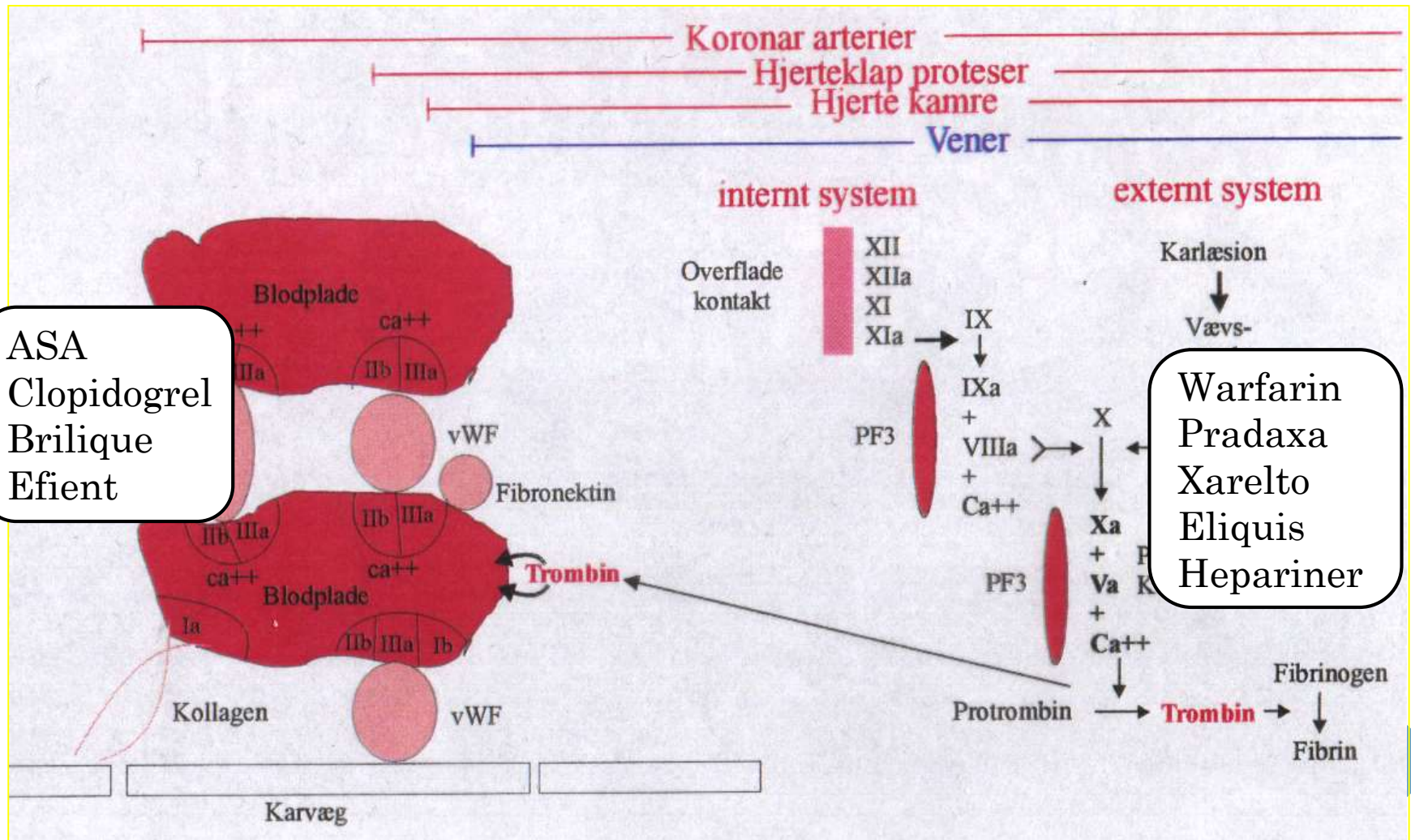


AGENDA

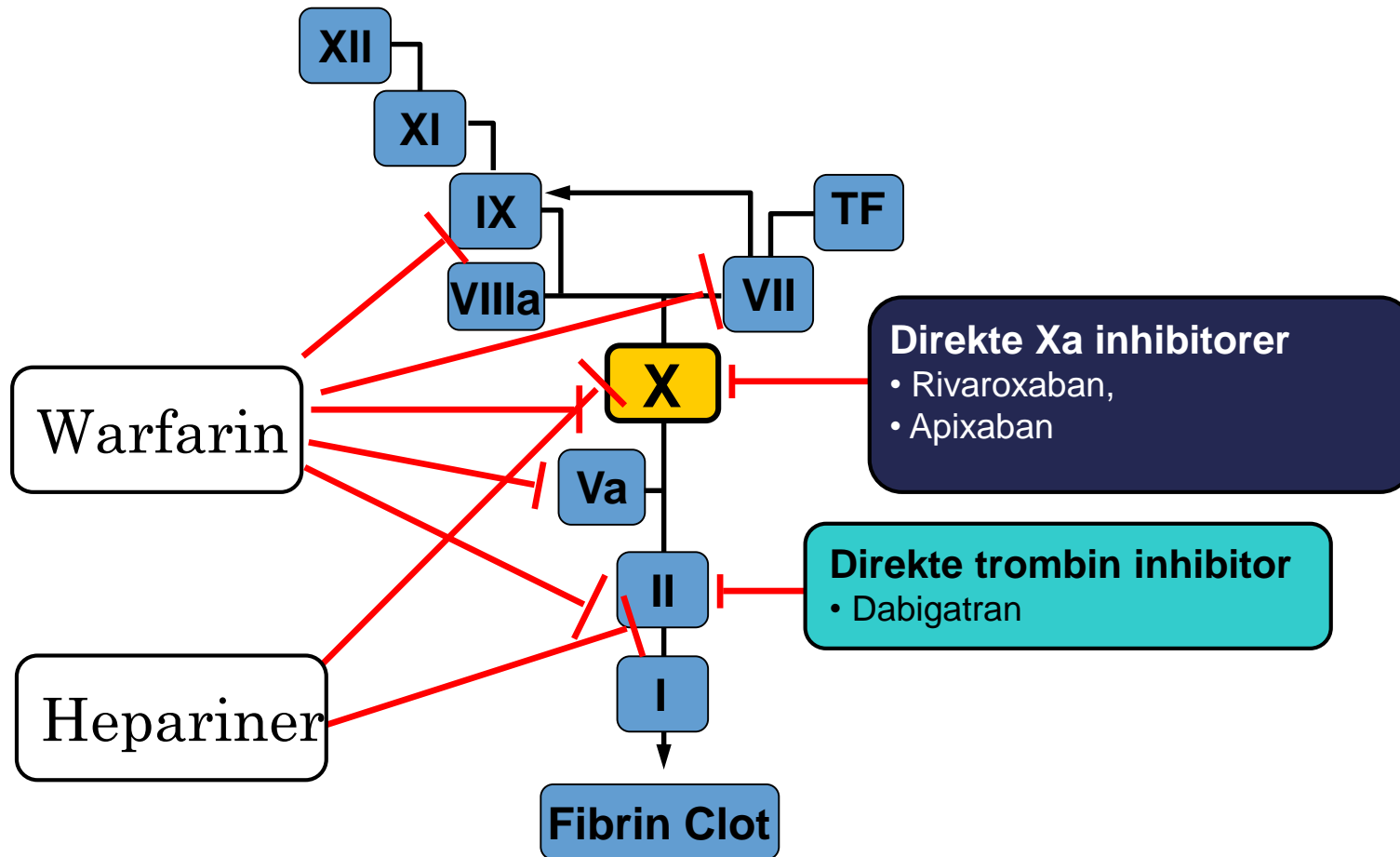
- Farmakologi for warfarin og NOAK
- Nyrefunktionen
- Bivirkninger
- Interaktioner
- Håndtering af bøvl



ANTIKOAGULERENDE BEHANDLING



ANTIKOAGULANTIA OG VIRKNING I KOAGULATIONSSYSTEMET

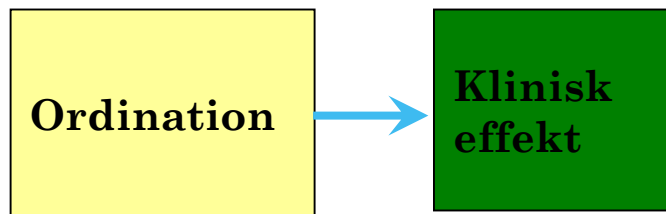


FORBRUG

	2009	2010	2011	2012	2013
Personhenførbart salg	Antal personer				
B01AA03 (Warfarin)	79.082	81.955	86.769	88.146	89.335
B01AE07 (Dabigatranetexilat)	1.203	2.325	7.330	16.092	21.619
B01AF01 (Rivaroxaban)	1.168	2.045	2.614	4.102	10.923
B01AF02 (Apixaban)	-	-	2	3	1.772

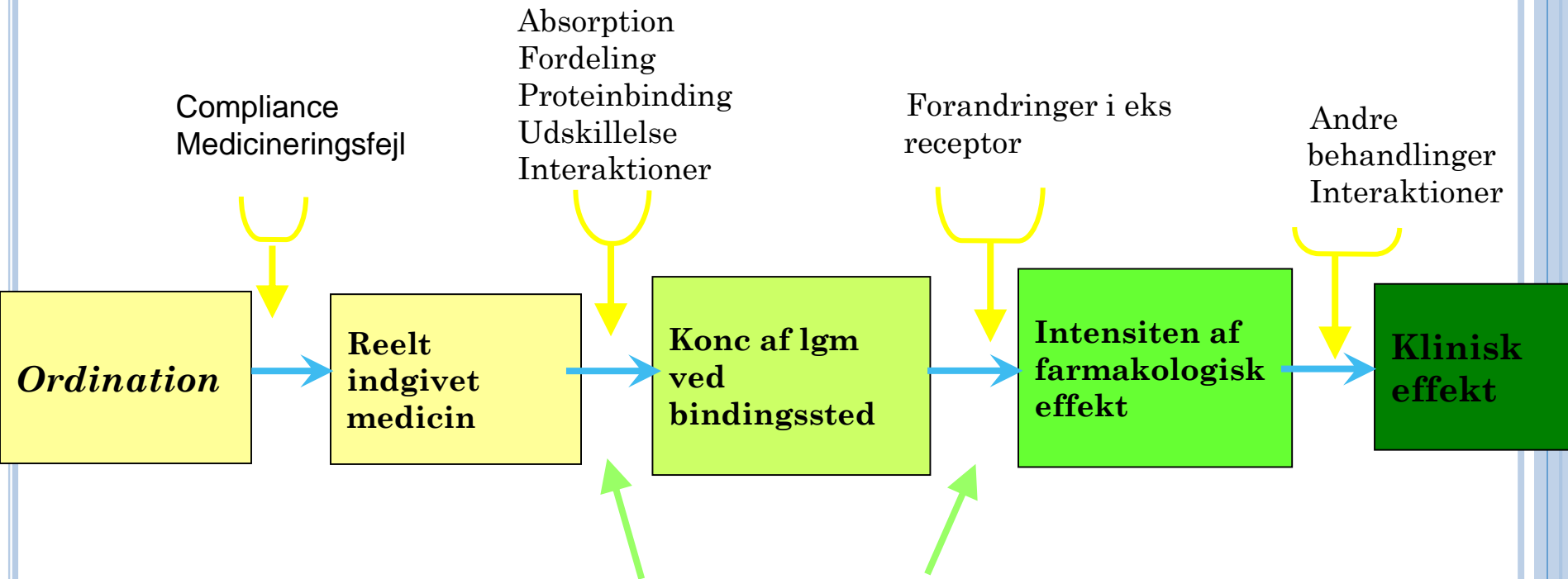
	2009	2010	2011	2012	2013
Alt salg primærsektor	Omsætning (1.000 kr.)				
B01AA03 (Warfarin)	60.022	63.218	67.089	65.599	61.480
B01AE07 (Dabigatranetexilat)	1.221	2.471	11.651	69.645	115.681
B01AF01 (Rivaroxaban)	1.110	2.471	3.440	7.433	40.354
B01AF02 (Apixaban)	-	-	1	3	6.131
Total					223.646





farmakokinetik

farmakodynamik



Individuelle faktorer (alder, lever-nyre fkt, diabetes, overvægt - undervægt)
Genetiske mutationer



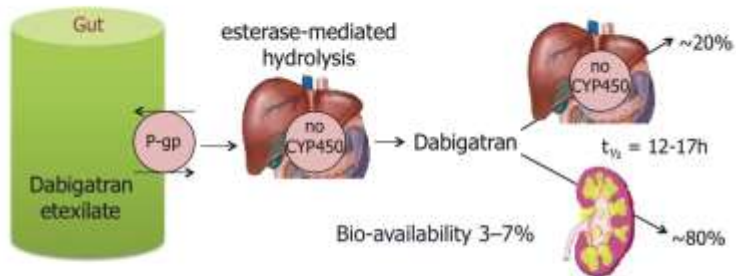
HEPARINER

	UFH	LMWH	Pentasaccharid
Anti-Xa/IIa	1 :1	2:1 – 4:1	Ren Xa
T 1/2 (t)	1 - 4	4 - 6	16-21
Nedsat dosis ved påvirket nyrefunktion	Nej APTT styret	For enoxaparin	Ja for 2,5 mg dosis
Biotilgængelighed	30% s.c.	90% s.c.	99% s.c.
Inaktiveres af PF4	+++	(+)	-
Risiko for osteoporose	+++	+	-
Risiko for HIT	+++	+	-
Dosis	APTT-kontrolleret	Vægtbaseret	samme dosis

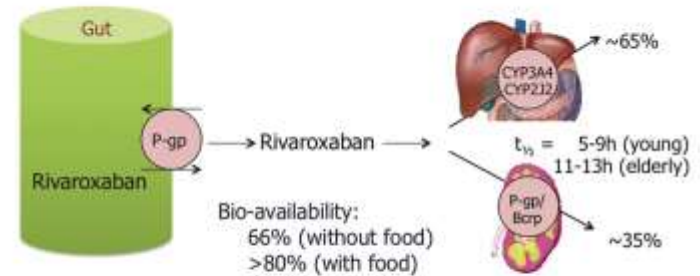


NOAK

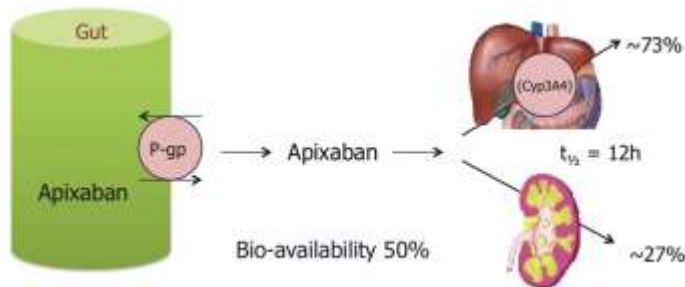
Dabigatran



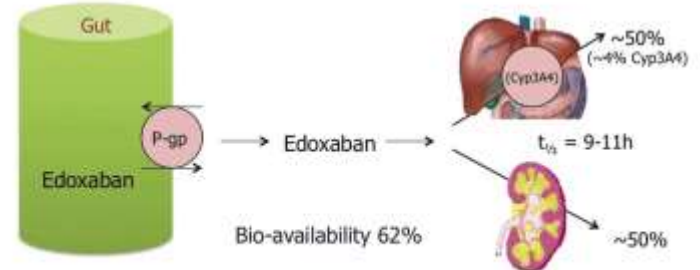
Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban

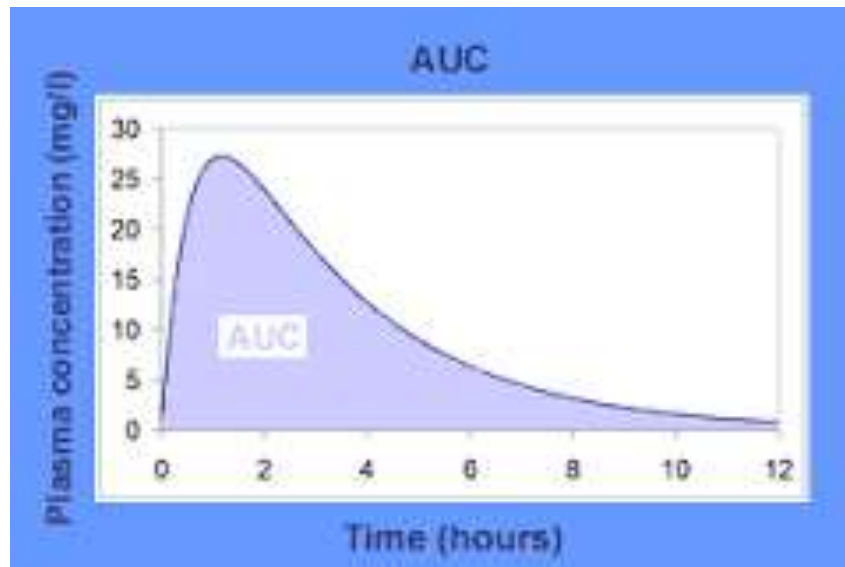


FARMAKOKINETIK

	Warfarin (Marevan)	Dabigatran (Pradaxa)	Apixaban (Eliquis)	Rivaroxaban (Xarelto)
Biotilgængelighed	98%	7,2%	66%	70%
Tid til effekt	3-5 dage	2-3 timer	1-2 timer	1-3 timer
T _{1/2} generelt	20 - 60 timer	7-17 timer	8-15 timer	5-9 timer yngre 11-13 ældre
T _{1/2} afh af Cr-CL	Uændret	Øget	Næppe betydende	Øget
Elimination	100 % galde	90% urin 10% fæces	30% urin 70% fæces	70% urin 30% fæces
Substrat CYP	2C9, 3A4	Nej	3A4	3A4, 2J2
Substrat P-gP	Nej	Ja	Ja	Ja
Interaktioner med føde	Ja	Nej	Nej	Nej
Monitorering	INR	Nej	Nej	Nej
Antidot	Ja	Nej	Nej	Nej

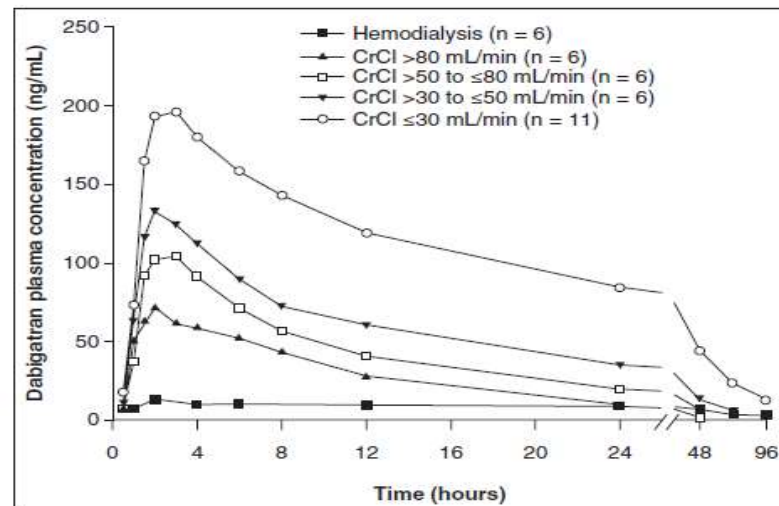
AUC – AREAL UNDER KURVEN

- Integralet af et plot af plasmakoncentrationen over tid
- Udtryk for den totale eksponering af lægemidlet over tid



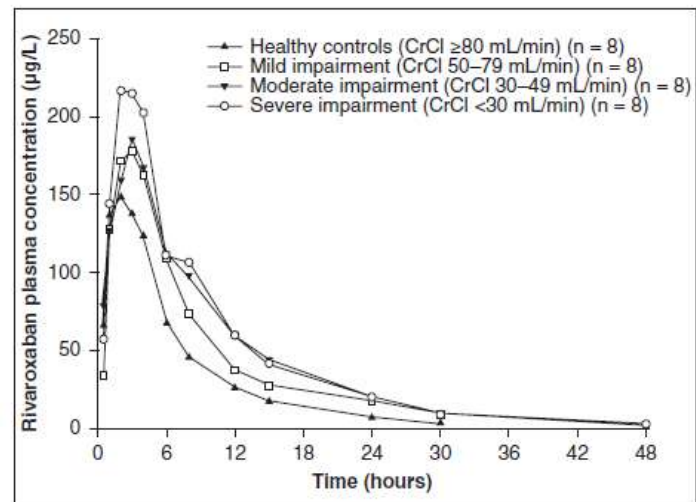
PRADAXA OG NYREFUNKTION

	AUC _∞ , ng·h/mL	C _{max} ^a , ng/mL, or E _{max} ^a , IU/mL anti-Factor Xa	T _{max} ^a , h	t _{1/2} , h	CL/F, L/h	CL _R ^b , mL/min
Dabigatran 150 mg or 50 mg (ESRD) once daily ⁷⁰						
Normal	901 (58.6)	85.3 (45.3)	2.0 (1.5-6.0)	13.8 (29.2)	164.4 (52.0)	62.9 (16.7)
Mild	1580 (86.8)	109 (81.9)	2.5 (1.5-3.0)	16.6 (52.5)	124.8 (69.4)	42.0 (28.0)
Moderate	2470 (10.6)	138 (28.5)	2.0 (1.5-3.0)	18.7 (17.2)	45.96 (10.6)	25.6 (29.1) ^d
Severe	6150 (61.0)	205 (61.3)	2.0 (1.5-4.0)	27.5 (15.6)	31.74 (105)	10.3 (52.9) ^d
ESRD	618 (55.3)	13.5 (53.4)	2.0 (2.0-6.0)	34.1 (38.5)	85.2 (69.7)	—



XARELTO OG NYREFUNKTION

	AUC ₀₋₇₈ , ng·h/mL	C _{max} ^a , ng/mL, or E _{max} ^a , IU/mL anti-Factor Xa	T _{max} ^a , h	t _{1/2} , h	CL/F, L/h	CL _R ^b , mL/min
Rivaroxaban 10 mg once daily ⁷⁸						
Normal	1247 (49.3)	172.3 (30.7)	2.0 (0.5-4.0)	8.3 (38.4)	8.0 (49.3)	2.4 (46.5)
Mild	1863 (30.9)	217.5 (37.9)	2.0 (1.0-6.0)	8.7 (50.1)	5.4 (30.8)	1.2 (29.2)
Moderate	2068 (33.1)	206.2 (26.0)	3.0 (1.0-4.0)	9.0 (38.6)	4.8 (33.1)	0.7 (33.1)
Severe	2228 (37.0)	232.2 (33.1)	3.0 (2.0-4.0)	9.5 (31.8)	4.5 (37.0)	0.5 (40.4)
ESRD	—	—	—	—	—	—



APIXABAN OG NYREFUNKTION

Table 1. Summary statistics for apixaban pharmacokinetic parameters by renal function group.

Renal Function Group	Apixaban Pharmacokinetic Parameters							
	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (INF) (ng•h/mL)	AUC (0-T) (ng•h/mL)	T-HALF (h)	CLT/F (mL/min)	CLR (mL/min)	%UR (%)
Normal (n = 8)	224 (25)	2.75 (2 - 4)	2528 (26)	2469 (27)	15.1 (7.6)	65.9 (20)	6.83 (33)	10.42 (2.66)
Mild (n = 10)	229 (33)	4 (1 - 6)	3288 (37)	3226 (38)	14.6 (7.3)	50.7 (34)	3.81 (53)	9.36 (6.23)
Moderate (n = 7)	288 (18)	4 (3.1 - 4)	4479 (23)	4387 (23)	17.6 (6.0)	37.2 (21)	1.94 (89)	7.18 (6.53)
Severe (n = 7)	210 (37)	4 (3 - 4)	3221 (49)	3115 (49)	17.3 (7.4)	51.7 (69)	1.94 (45)	4.65 (3.34)



VURDERING AF NYREFUNKTION

- eGFR i labka vs beregnet creatinin-clearance (CG)
- 84 årig kvinde, p-kreatinin 118 $\mu\text{mol/l}$, Vægt 52 kg
- Obs lav vægt
- Obs lav muskelmasse



Beregning af glomerulær filtrationsrate, GFR
MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group)

P-kreatinin: mikromol/liter

Køn: Mand Kvinde

Alder: år

eGFR beregnes ud fra formelen:

$$eGFR = 175 \times (P\text{-kreatinin}/88,4)^{-1,154} \times (\text{alder})^{-0,203} \times (0,742 \text{ hvis kvinde})$$

(Annals of Internal Medicine 130 (6): 461-70.)

Resultat:

Estimeret GFR 41.0 ml/min/1,73m²



Beregning af kreatininclearance (CrCl)

Cockcroft og Gault

Serumkreatinin: mikromol/liter

Køn: Mand Kvinde

Vægt: kilo

Alder: år

[Beregn](#)

Kreatininclearance beregnes ud fra formlen:

$$\text{CrCl} = \frac{(140 - \text{alder}) \times \text{vægt} \times C}{\text{Serumkreatinin}}, \text{ hvor } C = 1,23 \text{ for mænd og } 1,04 \text{ for kvinder}$$

(Nephron 1976;16:31-41)

Resultat:

CrCl = 29.12 ml/min

Beregning af glomerulær filtrationsrate, GFR

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group)

P-kreatinin: mikromol/liter

[Vis/skjul beregner](#)

Køn: Mand Kvinde

Alder: år

[Beregn](#)

eGFR beregnes ud fra formlen:

$$\text{eGFR} = 175 \times (\text{P-kreatinin}/88,4)^{-1,154} \times (\text{alder})^{-0,203} \times (0,742 \text{ hvis kvinde})$$

(Annals of Internal Medicine 130 (6): 461-70.)

Resultat:

Estimeret GFR 41.0 ml/min/1,73m²



KONTROL AF NOAK

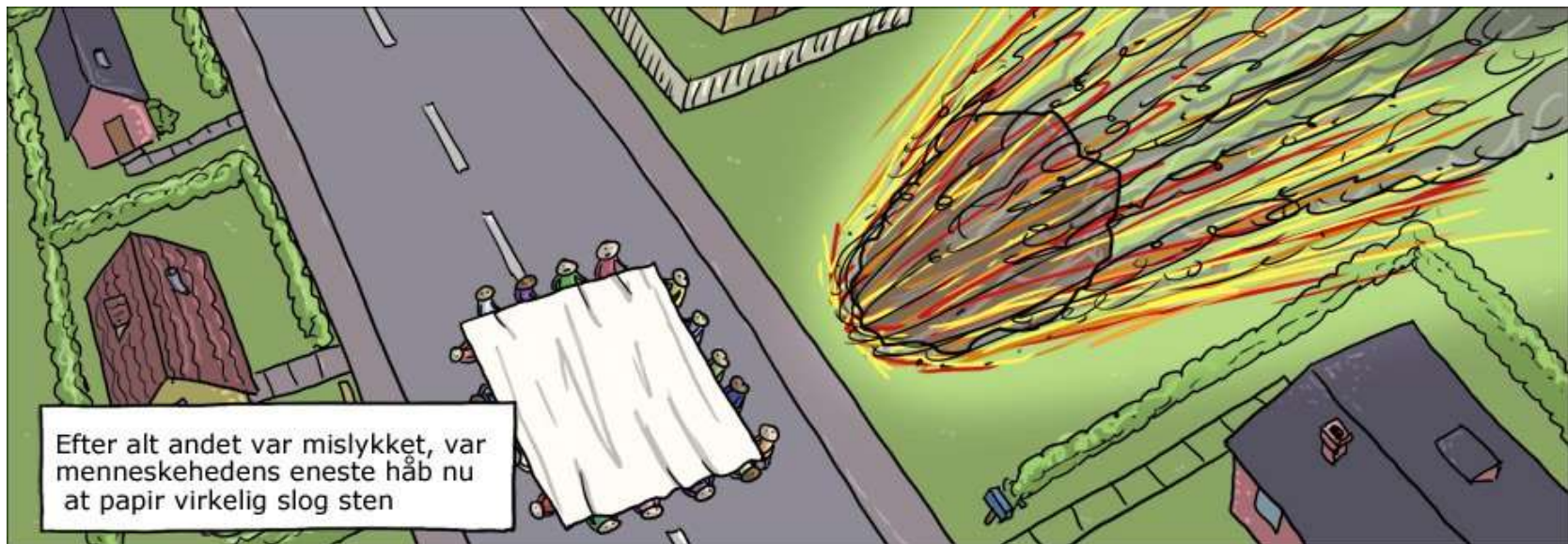
- Kontrol af nyrefunktion
 - Dabigatran, rivaroxaban
 - Hver 3 måned/første år og herefter efter individuel vurdering
 - Nyrefunktionen skal vurderes ved en beregning/vurdering af kreatinin clearance.
 - Apixaban
 - Før opstart og i risikosituationer hos patienter med i forvejen nedsat nyrefunktion
- Risikosituationer hos ældre
 - Akut sygdom
 - Dehydrering



DOSISJUSTERING VED PÅVIRKET NYREFUNKTION

	$CL_{cr} \geq 90 - 60$ mL/min	$CL_{cr} 30-59$ mL/min	$CL_{cr} 15-29$ mL/min	$CL_{cr} < 15$ mL/min
Warfarin	Nej	nej	OBS	Bør ikke bruges
Dabigatran	Nej	Ja	Kontraindiceret	Kontraindiceret
Rivaroxaban	Nej	Nej	Ja	Kontraindiceret
Apixaban	Nej	Nej	Ja	Kontraindiceret
Lavmolekylært heparin	Nej	Nej	Obs anti-Xa	Kontraindiceret
Ufraktioneret heparin	nej	Nej	Nej	Nej

BIVIRKNINGER



BIVIRKNINGER (-BLØDNING) I FASE 3 STUDIERNE...

Table 4. Discontinuation of the Study Drug, Adverse Events, and Liver Function According to Treatment Group.*

Variable	Dabigatran, 110 mg (N=6015)	Dabigatran, 150 mg (N=6076)	Warfarin (N=6022)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Adverse events¶			
Dyspepsia‡	707 (11.8)	688 (11.3)	348 (5.8)
Dizziness	486 (8.1)	506 (8.3)	568 (9.4)
Dyspnea	557 (9.3)	580 (9.5)	586 (9.7)

Online Table 3. Adverse Events*

Adverse Event, no. (%)	Rivaroxaban (N=7111)	Warfarin (N=7125)
	Total patients with treatment-emergent adverse events†	5791 (81.44)
Epistaxis‡	721 (10.14)	609 (8.55)
Peripheral edema	435 (6.12)	444 (6.23)
Dizziness	433 (6.09)	449 (6.30)

4. ADVERSE EVENTS AND LIVER FUNCTION TESTS

n (%)	Apixaban (N=9088)	Warfarin (N=9052)
Total patients with an adverse event	7406 (81.5)	7521 (83.1)
Total patients with a serious adverse event	3182 (35.0)	3302 (36.5)
Serious adverse events reported in ≥ 1% of patients in either treatment group (other than events collected on case report form)		
Atrial fibrillation	301 (3.3)	287 (3.2)
Pneumonia	202 (2.2)	231 (2.6)
Discontinuations due to an adverse event	688 (7.6)	758 (8.4)

Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2009; 361 (12): 1139-51

Patel MR. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. NEJM 2011; 365(10):883-91

Connolly SJ, Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(11):981-92



INDBERETNING AF BIVIRKNINGER

- Krav for læger!
- Data fra indberetninger til Sundhedsstyrelsen
- Drug Analysis prints
 - Både fra DK og UK
 - Formodede bivirkninger
 - Ikke ubetinget kausal sammenhæng
 - Signalværdi
- Pr 17 november 2014 (DK)
 - Dabigatran 673 afsluttede bivirkninger fra august 2011 og 25 dødsfald
 - Rivaroxaban 270 afsluttede bivirkninger og 3 dødsfald
 - Apixaban 51 afsluttet bivirkning og 1 dødsfald



Drug Analysis Print
Drug name: DABIGATRAN

Drug name:	DABIGATRAN	Report type:	Spontaneous
Report run date:	10-Nov-2014	Report origin:	DENMARK
Data lock date:	07-Nov-2014 19:00:06	Route of admin:	ALL
Period covered:	01-Jan-1968 to 07-Nov-2014	Reporter type:	ALL
Earliest reaction date:	12-Feb-2009	Reaction:	ALL
MedDRA version:	MedDRA 17.1	Age group:	ALL

System Organ Class	Single active constituent		Multiple active constituent		Total unique reports*	
	All	Fatal	All	Fatal	All	Fatal
Blood disorders	29	0	0	0	29	0
Cardiac disorders	14	2	0	0	14	2
Ear disorders	4	0	0	0	4	0
Eye disorders	10	0	0	0	10	0
Gastrointestinal disorders	225	7	0	0	225	7
General disorders	66	3	0	0	66	3
Hepatic disorders	2	0	0	0	2	0
Immune system disorders	2	0	0	0	2	0
Infections	14	2	0	0	14	2
Injuries	21	0	0	0	21	0
Investigations	28	0	0	0	28	0
Metabolic disorders	10	0	0	0	10	0
Muscle & tissue disorders	9	0	0	0	9	0
Neoplasms	2	1	0	0	2	1
Nervous system disorders	77	6	0	0	77	6
Psychiatric disorders	16	0	0	0	16	0
Renal & urinary disorders	23	0	0	0	23	0
Reproductive & breast disorders	4	0	0	0	4	0
Respiratory disorders	43	0	0	0	43	0
Skin disorders	36	0	0	0	36	0
Social circumstances	1	0	0	0	1	0
Surgical & medical procedures	11	0	0	0	11	0
Vascular disorders	26	4	0	0	26	4

TOTAL NUMBER OF REACTIONS	673	25	0	0	673	25
----------------------------------	------------	-----------	----------	----------	------------	-----------

TOTAL NUMBER OF FATAL ADR REPORTS*		25		0		25*
TOTAL NUMBER OF ADR REPORTS*	294		0		294*	



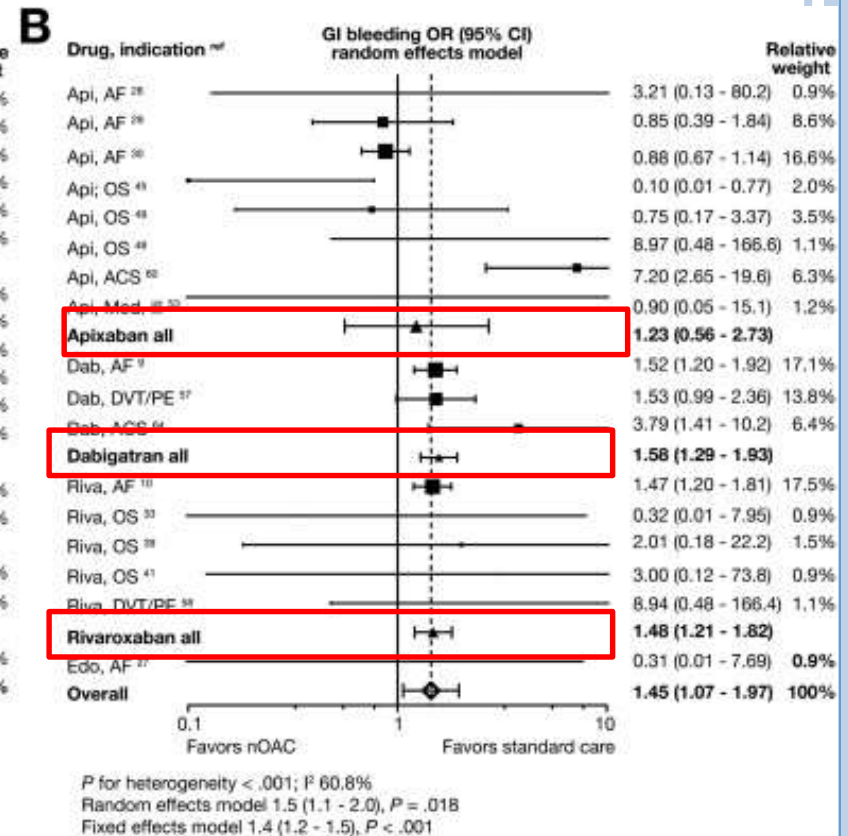
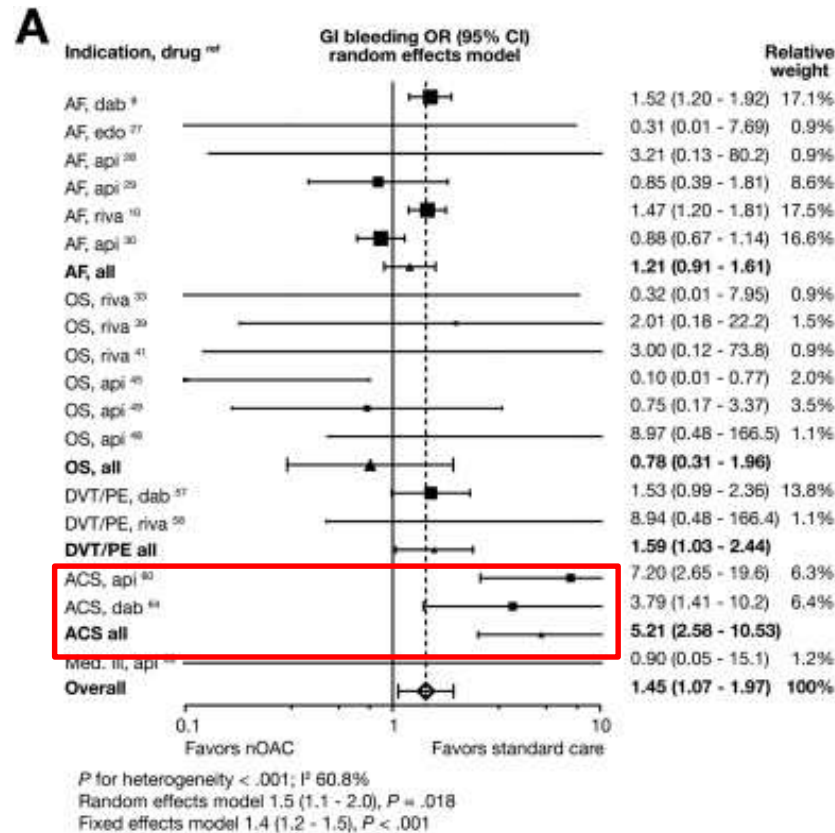
Drug Analysis Print
Drug name: RIVAROXABAN

Drug name:	RIVAROXABAN	Report type:	Spontaneous
Report run date:	06-Nov-2014	Report origin:	DENMARK
Data lock date:	05-Nov-2014 19:00:05	Route of admin:	ALL
Period covered:	01-Jan-1968 to 05-Nov-2014	Reporter type:	ALL
Earliest reaction date:	06-Oct-2009	Reaction:	ALL
MedDRA version:	MedDRA 17.1	Age group:	ALL

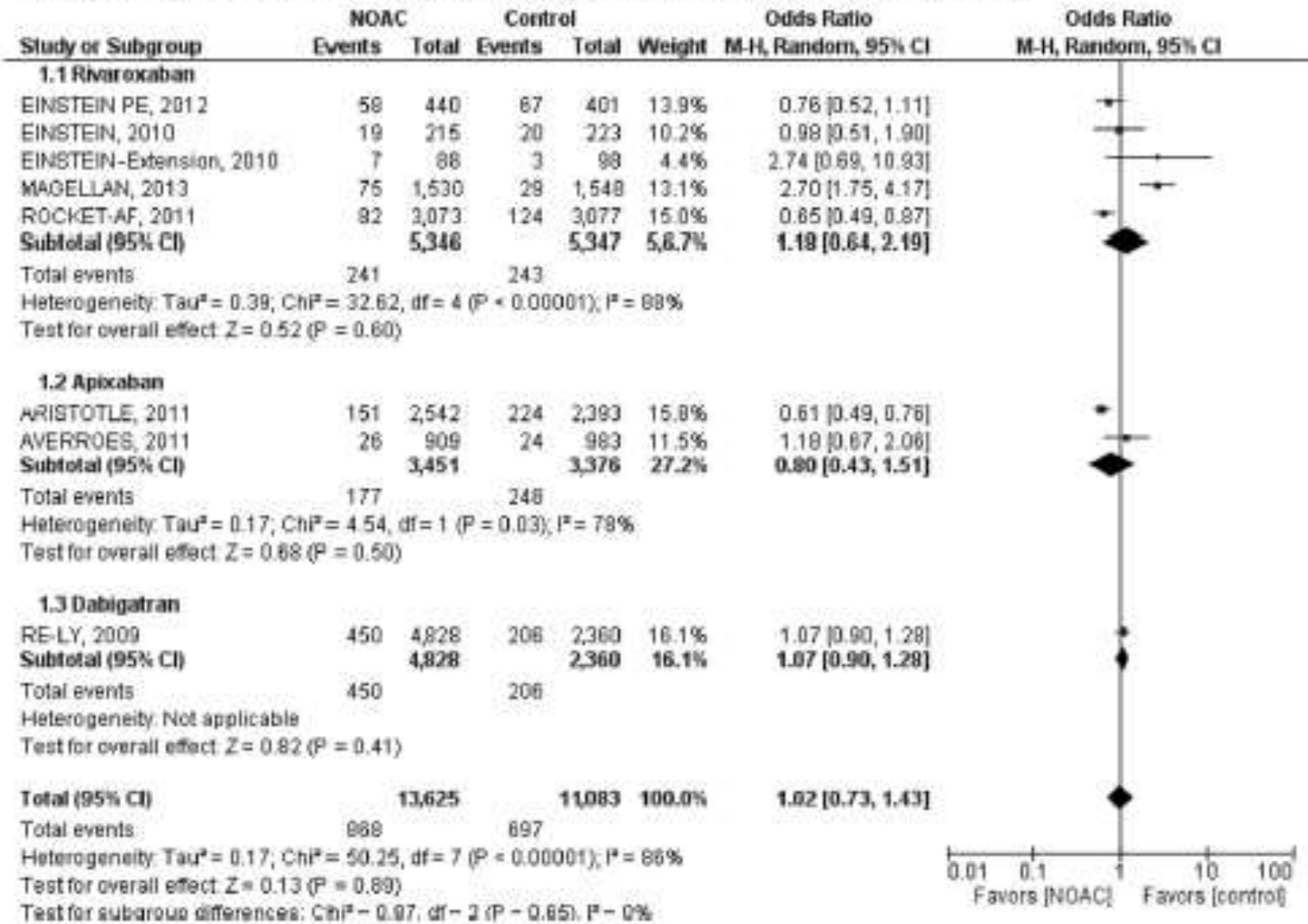
System Organ Class	Single active constituent		Multiple active constituent		Total unique reports*	
	All	Fatal	All	Fatal	All	Fatal
Blood disorders	13	0	0	0	13	0
Cardiac disorders	2	0	0	0	2	0
Ear disorders	1	0	0	0	1	0
Eye disorders	8	0	0	0	8	0
Gastrointestinal disorders	53	1	0	0	53	1
General disorders	38	0	0	0	38	0
Hepatic disorders	4	0	0	0	4	0
Infections	2	0	0	0	2	0
Injuries	15	1	0	0	15	1
Investigations	20	0	0	0	20	0
Metabolic disorders	1	0	0	0	1	0
Muscle & tissue disorders	16	0	0	0	16	0
Nervous system disorders	32	1	0	0	32	1
Psychiatric disorders	1	0	0	0	1	0
Renal & urinary disorders	11	0	0	0	11	0
Reproductive & breast disorders	6	0	0	0	6	0
Respiratory disorders	17	0	0	0	17	0
Skin disorders	14	0	0	0	14	0
Surgical & medical procedures	3	0	0	0	3	0
Vascular disorders	13	0	0	0	13	0
TOTAL NUMBER OF REACTIONS	270	3	0	0	270	3
TOTAL NUMBER OF FATAL ADR REPORTS*		3		0		3*
TOTAL NUMBER OF ADR REPORTS*	116		0		116*	



RISIKO FOR GI BLØDNING

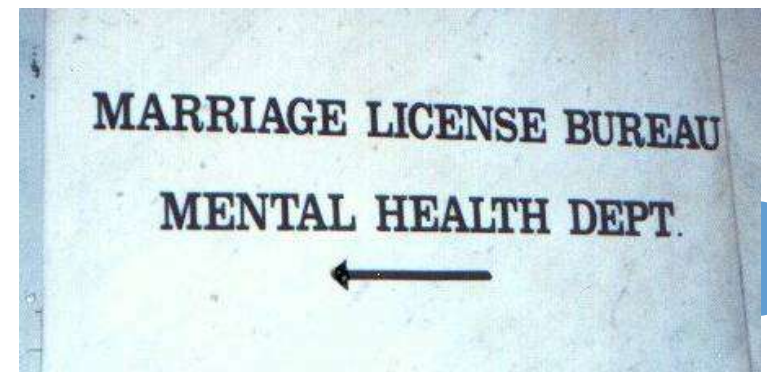


Patients aged more than 75 years: Major or clinically relevant bleeding



LÆGEMIDDELINTERAKTIONER

- Ikke nødvendigvis uønskede
 - mange bruges intenderet
- Ikke nødvendigvis med klinisk betydning
- Nogle har relevant klinisk betydning



FARMAKOKINETIK

	Warfarin (Marevan)	Dabigatran (Pradaxa)	Apixaban (Eliquis)	Rivaroxaban (Xarelto)
Biotilgængelighed	98%	7,2%	66%	70%
Tid til effekt	3-5 dage	2-3 timer	1-2 timer	1-3 timer
T $\frac{1}{2}$ generelt	20 - 60 timer	7-17 timer	8-15 timer	5-9 timer yngre 11-13 ældre
T $\frac{1}{2}$ afh af Cr-CL	Uændret	Øget	Næppe betydende	Øget
Elimination	100 % galde	90% urin 10% fæces	30% urin 70% fæces	70% urin 30% fæces
Substrat CYP	2C9, 3A4	Nej	3A4	3A4, 2J2
Substrat P-gP	Nej	Ja	Ja	Ja
Interaktioner med føde	Ja	Nej	Nej	Nej
Monitorering	INR	Nej	Nej	Nej
Antidot	Ja	Nej	Nej	Nej

FORSKELLIGE INTERAKTIONER

○ Farmakokinetiske interaktioner

- interaktioner ved lægemiddelstoffers absorption, metabolisme, fordeling og ekskretion
- Ændret plasmakoncentration

○ Farmakodynamiske interaktioner

- additive, synergistiske og antagonistiske virkninger af lægemidler, som har effekt på samme virkningsted.
- Sværere at forudsige



MAREVAN OG INTERAKTIONER

Lægemidler, der nedsætter effekten af warfarin (nedsætter INR):

Aprepitant, azathioprin, bosentan, carbamazepin, chlordiazepoxid, ciclosporin, colestyramin, dicloxacillin, influenzavaccine, mesalazin, phenobarbital, perikon, raloxifen, ribavirin, rifampicin, ritonavir, sucralfat, sulfasalazin, telmisartan og vitamin C i store doser.

Lægemidler, der øger effekten af warfarin (øger INR):

Abciximab, acarbose, acetylsalicylsyre, amiodaron, amoxicillin, apixaban, argatroban, azithromycin, capecitabin, celecoxib, chloralhydrat, chloramphenicol, ciprofloxacin, citalopram, clarithromycin, clopidogrel, cyclophosphamid, dabigatranetexilat, diltiazem, disulfiram, duloxetine, eptifibatid, entacapon, erythromycin, etoposid, fenybutazon, fluconazol, fluorouracil, fluoxetin, fluvastatin, fluvoxamin, gemcitabin, gemfibrozil, glucosamin, grapefrugt, heparin, ifosfamid, imatinib, indometacin, interferon, isoniazid ≥ 600 mg dgl., itraconazol, leflunomid, levofloxacin, levothyroxin, lornoxicam, metronidazol, miconazol, moxifloxacin, noskapin, NSAID, ofloxacin, omeprazol, orlistat, paclitaxel, paracetamol ≥ 2 g dgl., paroxetin, phenytoin, piroxicam, propafenon, propranolol, rivaroxaban, rosuvastatin, ropinirol, saquinavir, sertralin, simvastatin, sulfamethizol, sulfamethoxazol/trimetoprim, tamoxifen, tetracyclin, tibolon, tirofiban, tolterodin, tramadol, trastuzumab, valproat, vitamin E i store doser og voriconazol.

Se endvidere interaktionsafsnittet i » [Vitamin K-antagonister](#).

Genetisk polymorfisme i CYP2C9 – 4% slow metabolisers



ANDRE FAKTORER, SOM PÅVIRKER INR

- Feber
- Hjerteinsufficiens
- Lever-galdevejssygdom
- Nedsat fødeindtagelse
- Diarré
- Thyreotoksikose
- Hypothyreoidisme
- Stort alkoholforbrug (> 3 genstande dgl.)
- Store doser C-vitamin
- Store doser E-vitamin
- Forskellige urteteer
Salvia miltiorrhiza
(kinesisk urtemedicin:
Danshen)
- Hypericum perforatum
(findes i bl.a.
naturlægemidlerne
Calmigen, Esbericum, Kira
og Movina)



INTERAKTIONER - CYP-3A4

- Det hyppigste CYP-enzym med ca 35 %
- Metaboliserer ca 50 % af alle lægemidler
- Ingen betydende kendt polymorfisme
- Kan inhiberes og induceres
- Tæt sammenhæng med P-GP

INHIBITORS

Inhibitors compete with other drugs for a particular enzyme thus affecting the optimal level of metabolism of the substrate. Individual's response to that particular medication, e.g. making it ineffective.

- A **Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.
- A **Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.
- A **Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.
- All other inhibitors.

3A4,5,7

HIV Antivirals:

- indinavir
- nelfinavir
- ritonavir

■ clarithromycin

■ itraconazole¹

■ ketoconazole¹

■ nefazodone

■ saquinavir

■ telithromycin

■ aprepitant

■ erythromycin

■ fluconazole

■ grapefruit juice

■ verapamil²

■ diltiazem

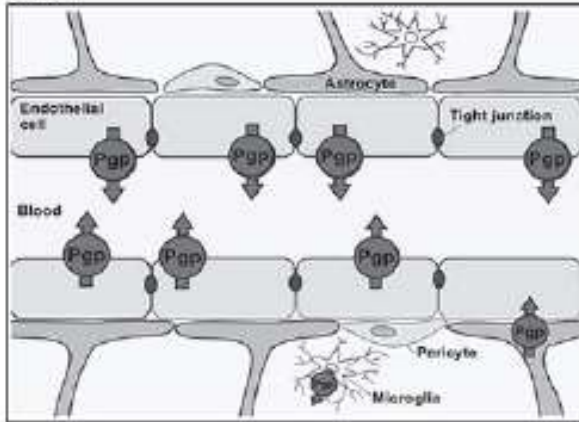
the

RIVAROXABAN OG CYP3A4 OG P-GP INHIBITORER

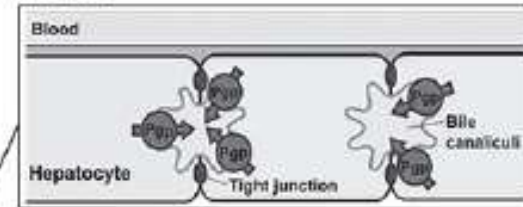
Rivaroxaban +	CYP3A4 hæmning	P-gp hæmning	AUC x-øgning	C _{max} x-øgning	Klinisk betydende
Ketoconazole* 400 mg od	Strong	Strong	2.6	1.7	ja
Ritonavir* 600 mg bid	Strong	Strong	2.5	1.6	ja
Clarithromycin* 500 mg bid	Strong	Moderate	1.5	1.4	måske
Erythromycin* 500 mg tid	Moderate	Moderate	1.3	1.3	måske
Fluconazole# 400 mg od	Moderate	–	1.4	1.3	næppe

P-GLUCOPROTEIN

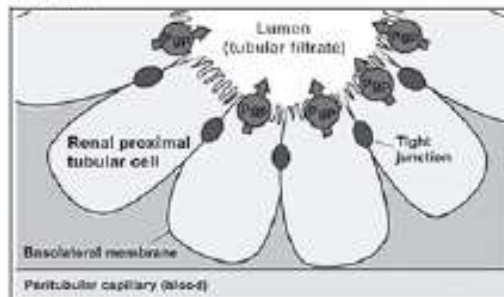
BRAIN



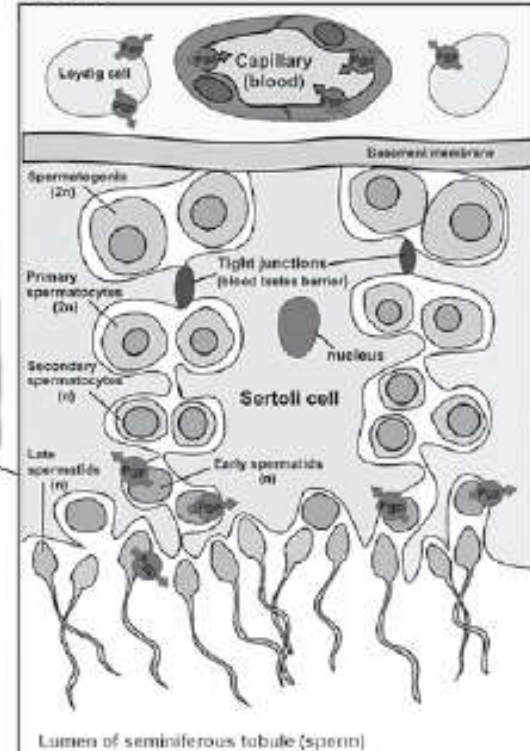
LIVER



KIDNEY



TESTES



INTESTINE

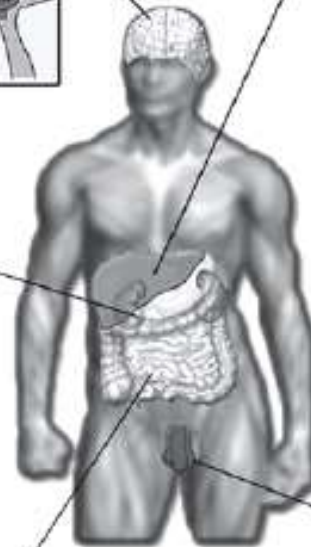
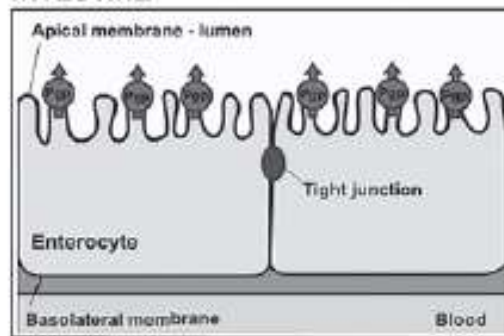


Table I. Substrates, inducers and inhibitors of P-glycoprotein.

Substrates	Inducers	Inhibitor
<i>Anticancer agents</i>	Amiodarone	Amiodarone
Actinomycin D	Amprenavir	Astemizole
Daunorubicin	Bromocriptine	Atorvastatin
Docetaxel	Chlorambucil	Bepridil
Doxorubicin	Cisplatin	Biricodar
Docetaxel	Clotrimazole	Bromocriptine
Etoposide	Colchicine	Carvedilol
Imatinib	Cyclosporine	Chlorpromazine
Irinotecan	Daunorubicin	Clarithromycin
Mitomycin C	Dexamethasone	Cortisol
Mitoxantrone	Diltiazem	Cyclosporine
Paclitaxel	Doxorubicin	Diltiazem
Teniposide	Erythromycin	Dipyridamole
Topotecan	Etoposide	Disulfiram
Vincristine	Fluorouracil	Elacridar (GF120918)
Vinblastine	Hydroxyurea	Erythromycin
	Insulin	Felodipine
<i>Antihypertensive agents</i>	Indinavir	Fluoxetine
Celiprolol	Methotrexate	Itraconazole
Diltiazem	Midazolam	Ketoconazole
Losartan	Mitoxantrone	LY335979
Talinolol	Morphine	Midazolam
	Nelfinavir	Nicardipine
<i>Anti-arrhythmics</i>	Nicardipine	Nitrendipine
Digoxin	Nifedipine	OC144-093
Quinidine	Phenobarbital	Paroxetine
Verapamil	Phenothiazine	Progesterone
	Phenytoin	Propafenone
<i>Antidepressants</i>	Probenecid	Quinidine
Amitriptyline	Reserpine	Quinine
	Retinoid acid	R101933
<i>Antimicrobial agents</i>	Rifampicin	Reserpine
Doxycycline	Ritonavir	Ritonavir
Erythromycin	St John's wort	Sertraline
Itraconazole	Tacrolimus	Tacrolimus
Ketoconazole	Tamoxifen	Tamoxifen
Levofloxacin	Verapamil	Terfenadine
Rifampin	Vinblastine	Tetrabenzine
Sparfloxacin	Vincristine	Valinomycin
Tetracycline	Yohimbine	Valspodar (PSC833)
		Verapamil
<i>Anti-human immunodeficiency virus (HIV) agents</i>		Vinblastine
Amprenavir		
Indinavir		XR9051
Nelfinavir		
Ritonavir		
Saquinavir		
<i>Anticonvulsants</i>		
Phenobarbital		
Phenytoin		



INTERAKTIONER – EFFEKT PÅ SE-DABIGATRAN

Rifampicin

Højdosis

steroid

Tegretol

Fenemal

Vinblastin

Doxyrubicin

Cordarone

Verapamil

Brilique

Clarithromycin

Konazoler

Cyclosporin

HIV-medicin

Tacrolimus



FARMAKODYNAMISKE INTERAKTIONER

- Blødninger!
- Trombocythæmmere
 - ”Magnyl”
 - Clopidogrel
 - Brilique
 - Efient
- NSAID
- Andre antikoagulantia
 - Hepariner
 - Warfarin mm



BLØDNINGSRISIKO VED SAMTIDIG TROMBOCYTHÆMMER


	Dabigatran 110 mg Yearly event rate (%)	Dabigatran 150 mg Yearly event rate (%)	Warfarin Yearly event rate (%)
Ingen	2.12	2.42	2.61
ASA	7.58	7.66	10.53
Clopidogrel	8.37	8.14	11.59



Interaktionsoversigt

 Udskriv oversigten

Du har søgt på følgende:

 Foretag ny søgning

1. Indholdsstof **dabigatran**

[Gå til grønne kombinationer](#)

3 kritiske interaktioner



Kombinationen bør undgås.

[Læs forklaring >](#)

dronedaron

Indgår i præparatet:
Multaq

dabigatran

Indgår i præparatet:
Pradaxa



Kombinationen bør undgås.

[Læs forklaring >](#)

ketoconazol

Indgår i præparaterne:
Asquam, Ketoc, Ketoconazole Shampoo
"Actavis" 2 %, Nizoral

dabigatran

Indgår i præparatet:
Pradaxa



Kombinationen bør undgås.

[Læs forklaring >](#)

rifampicin

Indgår i præparaterne:
Rimactan, Rimactazid, Rimcure, Rimstar

dabigatran

Indgår i præparatet:
Pradaxa

7 potentielt problematiske interaktioner



Kombinationen kan anvendes under visse forholdsregler.

[Læs forklaring >](#)

amiodaron

Indgår i præparaterne:
Amiodaron "Stragen",
Amiodaronhydrochlorid "Alternova",
Amiodaronhydrochlorid "Paranova",
Amiodasan, Cordan, Cordarone,
Cordarone X

dabigatran

Indgår i præparatet:
Pradaxa



Kombinationen kan anvendes under visse forholdsregler.

[Læs forklaring >](#)

clarithromycin

Indgår i præparaterne:
Clarithromycin "2care4", Clarithromycin
"Alternova", Clarithromycin "Amneal",
Clarithromycin "Aurobindo",
Clarithromycin "Hexal", Clarithromycin
"Mylan", Clarithromycin "Orifarm",
Clarithromycin "Paranova", Clarithromycin

dabigatran

Indgår i præparatet:
Pradaxa



INTERAKTIONSDATABASEN

- KUN FARMAKOKINETISKE INTERAKTIONER
- Driftes af Sundhedsstyrelsen
- Alle ”røde” interaktioner dobbeltcheckes
- Betydende i produktionen af lægemidler er på produktionsres
- Bygger på produktionsres interaktionsstudier!!

**”NO HIT” BETYDER IKKE,
AT DER IKKE ER
INTERAKTIONER!!!!**



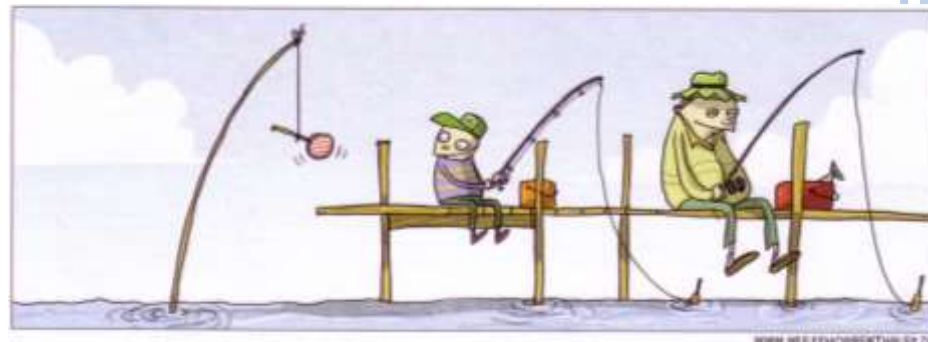
POLYFARMACI-PATIENTER I DK

	Danmark	Region Nordjylland	Region Midtjylland	Region Syddanmark	Region Hovedstaden	Region Sjælland
Antal lægemidler	Antal personer	Antal personer	Antal personer	Antal personer	Antal personer	Antal personer
1-5	1.917.321	286.269	620.779	600.693	849.755	409.580
6-10	377.253	59.092	115.584	119.916	144.198	82.661
11-15	95.073	15.233	29.492	30.402	33.761	19.946
16-20	22.020	3.527	7.026	6.952	7.473	4.515
21-25	4.525	683	1.515	1.433	1.416	894
26-30	858	137	306	258	255	157
31+	197	27	67	60	58	43



HÅNDBTERING AF BØVL

- Skift til/fra warfarin og NOAK
- Håndtering af blødninger
- Håndtering af akutte og elektive indgreb
- Håndtering af tromboser under behandling
- Mulighed/behov for monitorering
- Økonomi

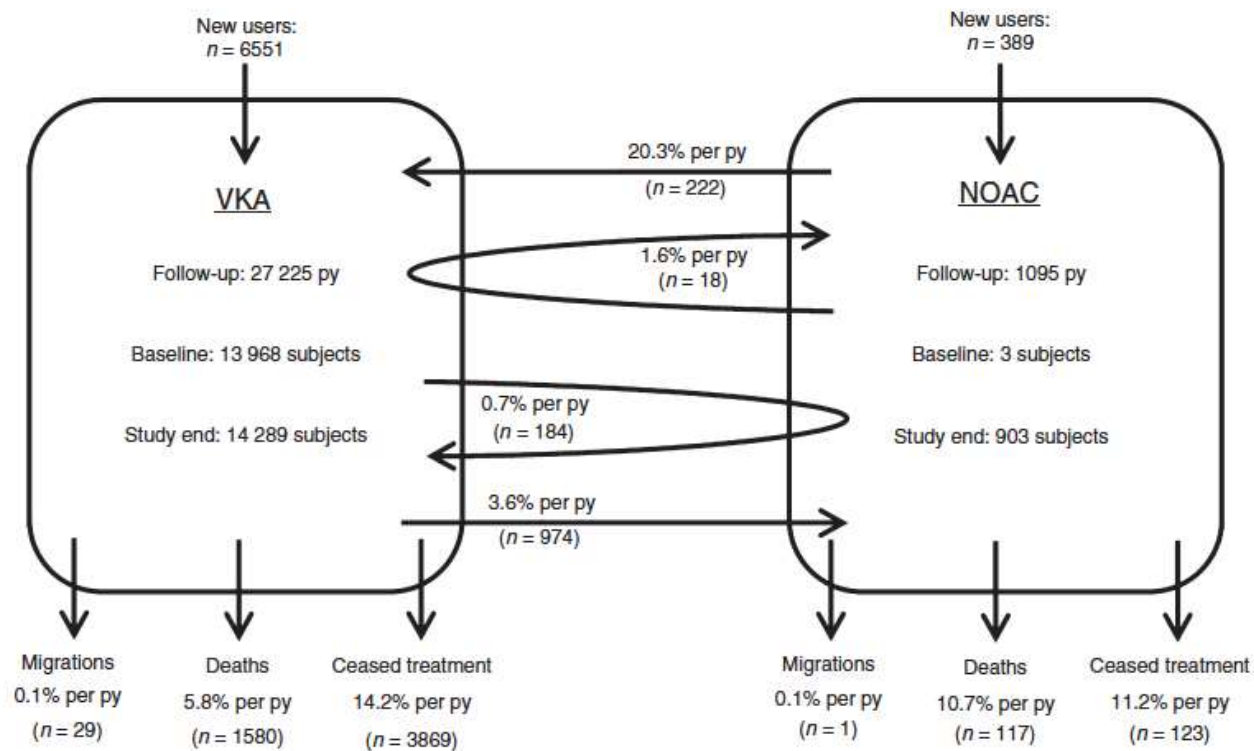


NOGLE STOPPER MED BEHANDLINGEN

Stoppet med medicinen	Dabigatran 110 mg (%)	Dabigatran 150 mg (%)	Warfarin (%)
1. år	15	16	10
2. år	21	21	17
Pga outcomeevent	3,2	2,7	2,2
Pga GI symptomer	2,2	2,1	0,6
Pga Pt ønske	7,3	7,8	6,2



DYNAMIKKEN I WARFARIN VS NOAK

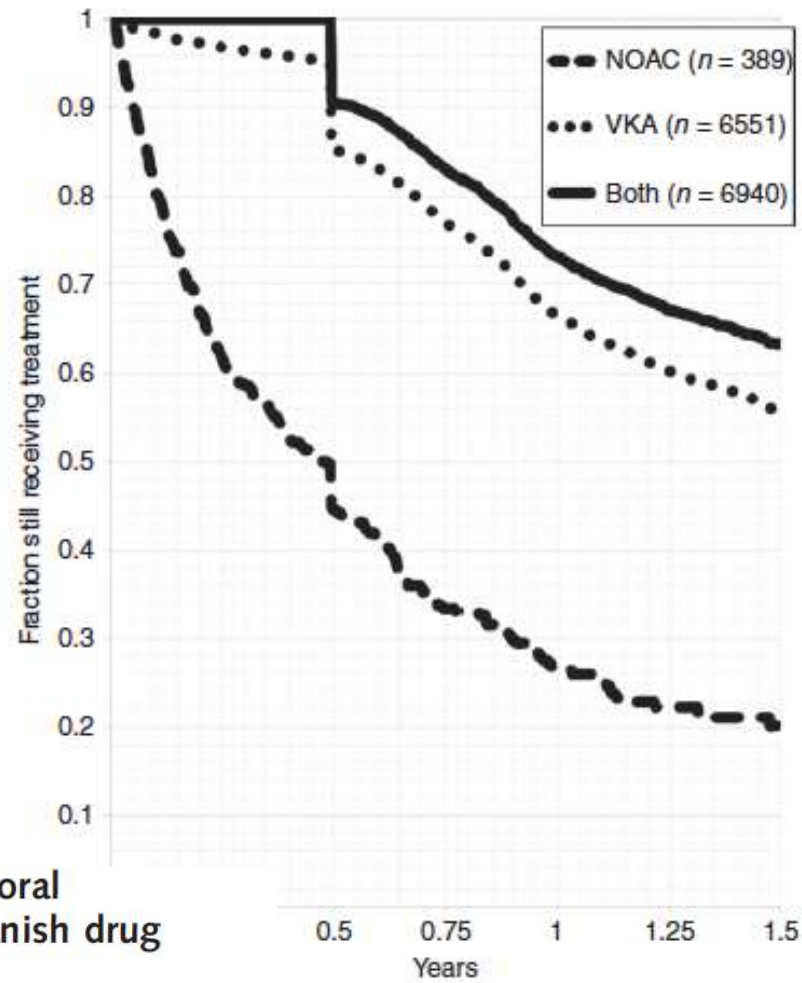


Dynamics of vitamin K antagonist and new oral anticoagulants use in atrial fibrillation: a Danish drug utilization study

A. POTTEGÅRD,*† B. K. POULSEN,‡ M. D. LARSEN§ and J. HALLAS*†



DYNAMIKKEN I WARFARIN VS NOAK



Dynamics of vitamin K antagonist and new oral anticoagulants use in atrial fibrillation: a Danish drug utilization study

A. POTTEGÅRD,*† B. K. POULSEN,‡ M. D. LARSEN§ and J. HALLAS*†



SKIFT WARFARIN TIL NOAC

Lægemiddel	Anbefaling
Rivaroxaban	Start når INR < 2.0
Apixaban	Start når INR < 2.0
Dabigatran	Start når INR < 2.0

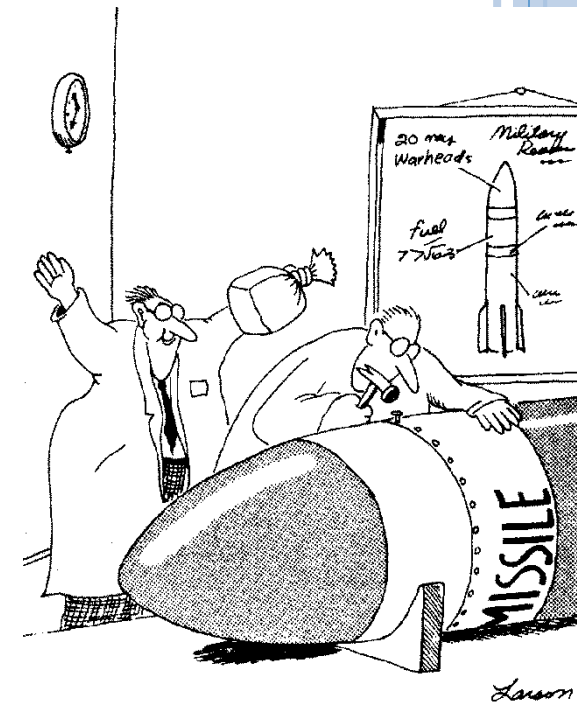


SKIFT FRA NOAC TIL WARFARIN

Lægemiddel	Anbefaling
Xarelto	<p>Xarelto og Warfarin skal initialt gives samtidig, indtil Warfarin virker.</p> <p>I de første to dage af skifteperioden gives forventet vedligeholdelsesdosis af Warfarin, hvorefter denne doseres ud fra INR-målinger</p> <p>Blodprøve til INR-bestemmelse skal tages umiddelbart før næste dosis Xarelto, da Xarelto teoretisk kan bidrage til INR-stigningen</p> <p>Xarelto seponeres, når INR er $\geq 2,0$. 24 timer efter seponering af Xarelto, vil der igen kunne foretages vanlige INR-målinger.</p>
Eliquis	<p>Xarelto og Warfarin skal initialt gives samtidig, indtil Warfarin virker.</p> <p>I de første to dage af skifteperioden gives forventet vedligeholdelsesdosis af Warfarin, hvorefter denne doseres ud fra INR-målinger</p>
Pradaxa	<p>Ved kreatinin clearance ≥ 50 ml/min påbegyndes warfarin 3 dage før ophør med Pradaxa</p> <p>Ved kreatinin clearance $\geq 30 - <50$ ml/min påbegyndes warfarin 2 dage før ophør med Pradaxa.</p>

KONKLUSION

- INFORMATION til patienten om sygdom og behandling
- Check, at I kender AL patientens medicin inkl diverse kosttilskud og naturlægemidler
- Holder indikationerne
- Vurder HELE patienten ift blødningsrisiko
 - Selv moderate risici kan samlet set have stor betydning
- Vurder risikoen ved diverse kombinationer
 - www.pro.medicin.dk
 - www.interaktionsdatabasen.dk
 - Klinisk farmakologisk afdelinger
 - Regionale farmaceuter



TAK FOR OPMÆRKSOMHEDEN

