

Dabigatran etexilate Sandoz (dabigatraanieteksilaatti)

LÄÄKKEEN MÄÄRÄÄJÄN OPAS

Suositukset viittaavat ainoastaan seuraavaan käyttöaiheeseen:

- **Laskimotromboembolioiden primaaripreventio aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.**

Tässä oppaassa annetaan suosituksia dabigatraanin käytöstä verenvuotoriskin vähentämiseksi

- Käyttöaiheet
- Vasta-aiheet
- Perioperatiivinen hoito
- Annostus
- Erityispotilasryhmät, joilla mahdollisesti suurentunut verenvuotoriski
- Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta
- Yliannostus
- Verenvuotokomplikaatioiden hallinta
- Dabigatran Etexilate Sandoz -potilaskortti ja neuvonta

Tämä lääkkeen määrääjän opas ei korvaa valmisteyhteenvetoa.

Sisällysluettelo

1. POTILASKORTTI JA NEUVONTA.....	3
2. KÄYTTÖAIHEET	3
3. VASTA-AIHEET.....	3
4. ANNOSTUS	4
5. ERITYSPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI	7
6. PERIOPERATIIVINEN HOITO	8
7. HYYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA.....	10
8. YLIANNOSTUS.....	11
9. VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA	11
10. EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN	11
11. LÄHTEET	12

1. POTILASKORTTI JA NEUVONTA

Potilaasi saa potilaskortin Dabigatran etexilate Sandoz -pakkauksen mukana. Potilasta on ohjeistettava pitämään potilaskortti aina mukanaan ja esittämään se häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille. Potilasta on neuvottava lääkkeen säännöllisen käytön tärkeydestä, verenvuodon merkeistä sekä siitä, milloin hänen on otettava yhteyttä lääkäriin.

2. KÄYTTÖAIHEET^{1,2}

Laskimotromboembolioiden primaaripreventio aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

3. VASTA-AIHEET¹⁻³

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- Vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä.
Niitä voivat olla:
 - nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma
 - pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski
 - äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma
 - äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus
 - äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto
 - todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat
 - valtimo-laskimoepämuodostumat
 - vaskulaariset valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat
- Minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi
 - fraktioimaton hepariini
 - pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, daltepariini jne)
 - hepariinijohdannaiset (fondaparinuuksi jne)
 - suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne), paitsi erityistilanteissa. Näitä tilanteita ovat antikoagulanttihoidon vaihtaminen, fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana.
- Maksan toimintahäiriö tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavien voimakkaiden P-gp estäjien kanssa: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksinen yhdistelmä
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä

4. ANNOSTUS

Annostus	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1-4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito­hoidon aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito­hoidon kesto
Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen	yksi 110 mg:n kapseli	220 mg eli kaksi 110 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa	10 vrk
Elektiivisen lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen			28-35 vrk

Huomio: Jos verenvuodon tyrehtymistä leikkauksen jälkeen ei ole varmistettu, hoidon aloittamista tulee viivyttää. Jos hoitoa ei käynnistetä leikkauspäivänä, hoito tulisi aloittaa kahdella kapselilla kerran vuorokaudessa.

Annoksen pienentäminen

Pienempi annos erityisryhmille

Annossuositus	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1-4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito­hoidon aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito­hoidon kesto
Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min)	Yksi 75 mg:n kapseli	150 mg eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa	10 vrk (polven tekonivelleikkaus) tai 28-35 vrk (lonkan tekonivelleikkaus)
Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia, amiodaronia tai kinidiiniä			
75-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat			

Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten toimintahäiriö ja jotka käyttävät samanaikaisesti verapamiilia, kannattaa harkita dabigatraaniannoksen pienentämistä 75 mg:aan kerran päivässä.

Suositus kaikkien potilaiden munuaistoiminnan mittaamiselle

- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma Cockcroft-Gault'n menetelmällä* **ennen dabigatrahoidon aloittamista**, jotta vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) voidaan jättää hoidon ulkopuolelle.
- Munuaisten toiminta pitää myös arvioida, kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä **hoidon aikana** (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).
- Iäkkäillä potilailla (> 75-vuotiaat) ja potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaisten toiminta pitää arvioida vähintään kerran vuodessa.

*Cockcroft-Gault kaava:

Kreatiniini mg/dl:

$(140 - \text{ikä [vuosina]}) \times \text{paino [kg]} \times 0,85 \text{ jos nainen} / \{72 \times \text{seerumin kreatiniini [mg/dl]}\}$

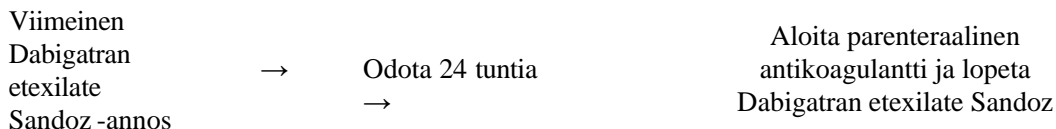
Kreatiniini $\mu\text{mol/l}$:

$1,23 \times (140 - \text{ikä [vuosina]}) \times \text{paino [kg]} \times 0,85 \text{ jos nainen} / \text{seerumin kreatiniini} [\mu\text{mol/l}]$

HOIDON VAIHTAMINEN

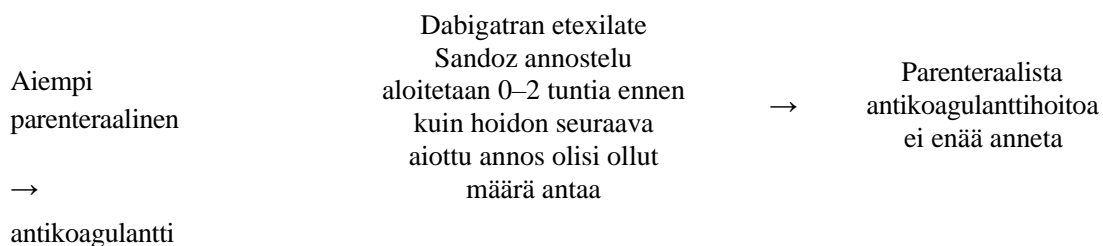
Dabigatran etexilate Sandoz -hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

Parenteraalinen antikoagulanttihoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisestä dabigatran-annoksesta on kulunut 24 tuntia.



Parenteraalisen antikoagulanttihoidon vaihtaminen Dabigatran etexilate Sandoz -hoitoon

Parenteraalinen antikoagulanttihoito pitää lopettaa ja Dabigatran etexilate Sandoz aloittaa 0-2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava aiottu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon lopettamisen yhteydessä (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini).



Antotapa

Dabigatran etexilate Sandoz otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Dabigatran etexilate Sandoz -kapselit niellään kokonaisena vesilasillisen kera, jotta varmistetaan lääkkeen kulkeutuminen mahaan.
- Älä riko tai pureskele kapselia, äläkä tyhjennä kapselin sisältöä, koska se voi lisätä verenvuodon riskiä.

5. ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI¹⁻³

Suurentuneen vuotoriskin potilaat (ks. Taulukko 1) tarvitsevat tarkkaa seurantaan verenvuodon tai anemian merkkien tai oireiden varalta, erityisesti, jos potilaalla on useampia riskitekijöitä. Jos hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvot pienenevät tai verenpaine alenee ilman selvää syytä, potilas on tutkittava verenvuodon varalta. Annosta muutetaan lääkärin harkinnan mukaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. edellä). Laboratoriokokeet (ks. kohta Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta) saattavat auttaa tunnistamaan potilaat, joilla verenvuodon riski on suurentunut liiallisen dabigatraanialtistuksen vuoksi. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Tilanteissa, joissa dabigatraanin antikoagulaatiovaikus on kumottava nopeasti (henkeä uhkaava tai hallitsematon verenvuoto), on käytettävissä dabigatraanille spesifinen vasta-aine (idarusitsumabi)¹¹. Muita mahdollisia vaihtoehtoja ovat verivalmiste tai jääplasma, hyytymistekijäkonsentraatti (aktivoitu tai ei-aktivoitu), rekombinantitekijä VIIa tai verihiiutalekonsentraatit.

Taulukko 1* Riskitekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä

Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä ≥ 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<p>Merkittävät tekijät:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCL 30–50 mL/min)[†] • Voimakkaat P-gp:n[†] estäjät (ks. kohta Vasta-aiheet) • Samanaikainen hoito heikolla tai keskivahvalla P-gp:n[†] estäjällä (mm. Amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori) <p>Toissijaiset tekijät:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pieni paino (<50 kg)
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	<ul style="list-style-type: none"> • Asetyyliisalisyylihapo ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli • Epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet (NSAID) • SSRIt tai SNRI[#] • Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none"> • Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihiiutaleiden toimintahäiriöt • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakteeriendokardiitti

* Erityispotilasryhmät, joilla pienennetty vuorokausiannos, ks. Kohta 4. ANNOSTUS.

[†] CrCL: Kreatiniinipuhdistuma; P-gp: P-glykoproteiini.

[#] SSRIt: selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät; SNRI: selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät.

6. PERIOPERATIIVINEN HOITO

Leikkaukset ja toimenpiteet

Verenvuotoriski on suurentunut, jos dabigatraania käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanihoidon tauottamista.

Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tämä on otettava huomioon ennen mitä tahansa toimenpidettä. Katso myös kohta 'ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI' sivulta 7.

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

Dabigatraanihoito on tauotettava. Kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, dabigatraanille on käytettävissä spesifinen vastalääke, idarusitsumabi¹¹.

Dabigatraanihoidon kumoaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille. Dabigatraanihoito voidaan aloittaa uudelleen 24 tuntia idarusitsumabiannostelun jälkeen, jos potilaan kliininen tila on vakaa ja riittävä hemostaasi on saavutettu.

Subakuutit leikkaukset ja toimenpiteet

Dabigatraanihoito on tauotettava. Mikäli mahdollista, leikkaus/toimenpide aloitetaan kunnes vähintään 12 tuntia on kulunut viimeisestä annoksesta. Jos leikkausta ei voida viivyttää, verenvuotoriski saattaa suurentua. Verenvuotoriskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään.

Elektiiviset leikkaukset

Jos mahdollista, dabigatraani on tauotettava vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Korkeamman verenvuotoriskin potilailla tai merkittävän leikkauksen yhteydessä, kun vaaditaan täydellistä hemostaasia, pitää harkita dabigatraanihoidon keskeyttämistä 2-4 vuorokautta ennen leikkausta. Tauottamisperiaatteet löytyvät taulukosta 2.

Taulukko 2: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä

Munuaistoiminta (kreatiinipuhdistuma ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	Dabigatran etexilate Sandoz -hoito on tauotettava ennen elektiivistä leikkausta	
		Suuri verenvuotoriski tai merkittävä leikkaus	Tavanomainen riski
≥80	n. 13	2 vrk ennen	24 tuntia ennen
≥50 – <80	n. 15	2–3 vrk ennen	1–2 vrk ennen
≥30 – <50	n. 18	4 vrk ennen	2–3 vrk ennen (>48 tuntia)

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

Toimenpiteet kuten spinaalipuudutus saattavat vaatia täydellistä hemostaattista toimintaa. Spinaali- tai epiduraalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatran-annos voidaan antaa vasta vähintään 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti spinaali- tai epiduraalihakematooman neurologisten merkkien ja oireiden varalta.

7. HYYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA

Dabigatraanihoito ei edellytä rutiininomaista antikoagulanttiseurantaa^{5,6}. Tietyissä tilanteissa voi olla suositeltavaa mitata antikoagulaatiovastetta, kuten yliannostusepäilyissä, dabigatraanipotilaan saapuessa päivystykseen tai ennen leikkausta. Käytettävät testit on kuvattu alla. Lisätietoja varten kts.

Valmisteyhteenveto.

- **International Normalised Ratio (INR)**

INR-testi on epäluotettava dabigatraania käyttävillä potilailla ja sen vuoksi INR-testejä ei tule tehdä.

- **Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaikatesti (aPTT)**

aPTT-testi antaa summittaisen arvion dabigatraanin antikoagulaatiovasteesta, mutta sen avulla ei voida tarkasti määrittää antikoagulaatiovaikutusta.

- **Laimennettu trombiiniaika (dTT), trombiiniaika (TT), ekariini-aktivoitu hyytymisaika (ECT)**

Plasman dabigatraanipitoisuuden ja antikoagulaatiovasteen välillä on selvä korrelaatio. Dabigatraanipitoisuuden kvantitatiiviseen määrittämiseen plasmasta on kehitetty useita kalibroituja laimennettuun trombiiniaikaan (dTT) perustuvia testejä⁷⁻¹⁰. Dabigatraanin pitoisuus plasmassa **> 67 ng/ml dTT:llä mitattuna ennen seuraavaa lääkennosta** saattaa viitata lisääntyneeseen verenvuotoriskiin¹⁻³.

Normaali dTT-mittaustulos osoittaa, että dabigatraanilla ei ole kliinisesti merkittävää antikoagulaatiovastetta. Trombiiniaika- (TT) ja ekariini-aktivoitu hyytymisaikatesti (ECT) voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta tuloksia on tulkittava varoen testien välisen vaihtelun takia.

Taulukko 3. Hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla mitatut raja-arvot (ennen seuraavaa lääkennosta), jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiin. Huom: Vääriä kohonneita mittaustuloksia voidaan havaita 2–3 päivää leikkauksen jälkeen

Testi (jäännöspitoisuus)	
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	Ei tietoa*
aPTT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	> 1,3
INR	Ei pidä käyttää

*ECT:tä ei mitattu laskimotromboemolian ehkäisyssä lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen potilailla, jotka saivat 220 mg dabigatraania kerran päivässä.

Näytteenoton ajankohta: Hyytymistä mittaavat kokeet ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajankohdasta suhteessa viimeisimmän lääkeannoksen otosta kuluneeseen aikaan. Kaksi tuntia dabigatraanin oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin vastaavan lääkeannoksen oton jälkeen 20–28 tuntia myöhemmin otettu verinäyte (jäännöspitoisuus).

8. YLIANNOSTUS¹⁻⁴

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia Dabigatran etexilate Sandoz -hoidon keskeyttämistä. Jos epäillään yliannostusta, hyytymistutkimukset voivat auttaa verenvuotoriskin määrittämisessä. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävää diureesia. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten se voidaan dialysoida; kliinistä kokemusta, joka osoittaisi tämän menettelyn hyödyllisyyden kliinisissä kokeissa, on rajallisesti. Dabigatraanin yliannostus voi johtaa verenvuotoon. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on hoito lopetettava ja verenvuodon lähde tutkittava (ks. verenvuotokomplikaatioiden hallinta). Sopivia tukitoimia kuten aktiivihiielen antoa voidaan harkita vähentämään dabigatraanin imeytymistä.

9. VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA^{1-4, 11}

Tilanteissa, joissa Dabigatran etexilate Sandozin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti (henkeä uhkaava tai hallitsematon verenvuoto tai hätäleikkaus/kiireellinen toimenpide), on käytettävissä dabigatraanille spesifinen vastalääke, idarusitsumabi.

Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoido, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen, on toteutettava. Punasoluvalmisteiden, jääplasman ja/tai verihiiutaleiden antamista voidaan harkita trombosytopeniatapauksissa tai jos pitkävaikutteisia verihiiutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty. Hyytymistekijäkonsentraattien (aktivoitujen tai ei-aktivoitujen) tai rekombinantti hyytymistekijä VIIa:n käyttöä voidaan harkita. Näistä on kuitenkin saatavana tietoa rajallisesti.

10. EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Voit ilmoittaa haittatapahtumista myös suoraan myyntiluvan haltijalle:

<https://pvi1j.solutions.iqvia.com/pvi-web/>
tai
adverse.event.finland@sandoz.com

11.LÄHTEET

1. Dabigatran etexilate Sandoz 150 mg kovat kapselit; Valmisteyhteenveto
2. Dabigatran etexilate Sandoz 110 mg kovat kapselit; Valmisteyhteenveto
3. Dabigatran etexilate Sandoz 75 mg kovat kapselit; Valmisteyhteenveto
4. van Ryn J et al. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116–1127.
5. Liesenfeld K-H et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537.
6. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.
7. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France). www.clottingtesting.com
8. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
9. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). www.technoclone.com
10. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany). <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
11. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373:511–20.