

Dabigatran etexilate Krka (dabigatraanieteksilaatti)

LÄÄKKEEN MÄÄRÄÄJÄN OPAS

**laskimotromboembolioiden primaaripreventioon
elektiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen
jälkeen**

Tässä oppaassa annetaan suosituksia dabigatraanieteksilaatin käytöstä verenvuotoriskin vähentämiseksi

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

**Tämä lääkkeen määrääjän opas ei korvaa
dabigatranin valmisteyhteenvetoa.**

DABIGATRAANIN POTILASKORTTI JA NEUVONTA

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

KÄYTTÖAIHE

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

VASTA-AIHEET

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- Vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riski-tekijänä. 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 (fondaparinuksi jne.)

- suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksa-baani jne.), paitsi erityistilanteissa. Näitä tilanteita ovat antikoagulantti-hoidon vaihtaminen, fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri tai fraktioi-mattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaati-on aikana
- Maksan toimintahäiriö tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavien voimakkaiden P-gp-estäjien kanssa: sys-teeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja gle-kapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannosinen yhdistelmä
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä

ANNOSTUS

SUOSITELTU VUOROKAUSIANNOS

220 mg eli kaksi 110 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa

Taulukko 1	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1–4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito-hoidon aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito-hoidon kesto
Elektiivisen polven tekonivel-leikkauksen jälkeen	yksi 110 mg:n kapseli	220 mg eli kaksi 110 mg:n kapselia kerran vuoro-kaudessa	10 vrk
Elektiivisen lonkan tekonivel-leikkauksen jälkeen			28–35 vrk

Huomio: Jos verenvuodon tyrehtymistä leikkauksen jälkeen ei ole varmis-tettu, hoidon aloittamista tulee viivyttää. Jos hoitoa ei käynnistetä leikka-uspäivänä, hoito tulisi aloittaa kahdella kapselilla kerran vuorokaudessa.

ANNOKSEN PIENENTÄMINEN

PIENEMPI ANNOS ERITYISRYHMILLE

150 mg eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa

Taulukko 2	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1–4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito-hoidon aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito-hoidon kesto
Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)	yksi 75 mg:n kapseli	150 mg eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa	10 vrk (polven tekonivel-leikkaus)
Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia, amiodaronia tai kinidiiniä			tai
75-vuotiaat tai sitä vanhemmat potilaat			28–35 vrk (lonkan tekonivelleikkaus)

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

SUOSITUS KAIKKIEN POTILAIEN MUNUAISTOIMINNAN MITTAAMISELLE

- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma Cockcroft-Gault'n menetelmällä* ennen dabigatraanieteksiläaattihoidon 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).

*Cockcroft-Gault'n 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

Dabigatraanieteksiläaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

Parenteraalinen antikoagulanttihoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisestä dabigatraanieteksiläaattianoksesta on kulunut 24 tuntia.

Parenteraalisen antikoagulanttihoitoon vaihtaminen dabigatraanieteksiläaattiin

Parenteraalinen antikoagulanttihoito pitää lopettaa ja dabigatraanieteksiläaatti 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

Lääkevalmiste otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Kapselit niellään kokonaan vesilasillisen kera, jotta varmistetaan lääkkeen kulkeutuminen mahaan.

- Älä riko tai pureskele kapselia äläkä tyhjennä kapselin sisältöä, koska se voi lisätä verenvuodon riskiä.
- Dabigatraani pitää säilyttää alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI

Suurentuneen verenvuotoriskin potilaat (ks. taulukko 3) 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. Laboratoriotutkimukset (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.

Henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä dabigatraanille spesifinen vastalääke (idarusitsumabi).

Taulukko 3: Riskitekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä*	
Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä ≥ 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<u>Merkittävät tekijät:</u> • Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) • Samanaikainen hoito voimakkailla P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjillä (ks. kohta ”Vasta-aiheet”) • Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori) <u>Toissijaiset tekijät:</u> • Pieni paino (< 50 kg)

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	• Asetyylisalisyylihappo ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidooreli • Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID) • Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) • Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakterienidokardiitti

* Erytispotilasryhmät, joilla pienennetty vuorokausiannos: ks. kohta ”Annostus”.

PERIOPERATIIVINEN HOITO

Leikkaukset ja toimenpiteet

Verenvuotoriski on suurentunut, jos dabigatraanieteksilaattia käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanieteksilaatin tauottamista. Dabigatraanieteksilaatin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tämä on otettava huomioon ennen mitä tahansa toimenpidettä. Katso myös kohta ”ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI”.

Hätäleikkaukset/kiireelliset toimenpiteet

Dabigatraanieteksilaatti on tilapäisesti tauotettava. Kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, dabigatraanieteksilaatille on käytettävissä spesifinen vastalääke (idarusitsumabi).

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

Subakuutit leikkaukset ja toimenpiteet

Dabigatraanieteksilaatti on tilapäisesti 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, dabigatraanieteksilaatti on tauotettava vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Korkeamman verenvuotoriskin potilailla tai merkittävän leikkauksen yhteydessä, kun vaaditaan täydellistä hemostaasia, pitää harkita dabigatraanieteksilaatin keskeyttämistä 2–4 vuorokautta ennen leikkausta. Tauottamisperiaatteet löytyvät taulukosta 4.

Taulukko 4: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä			
Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	DABIGATRAANI 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 epi-

duraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa vasta vähintään 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näillä potilailla tiheä seuranta on tarpeen spinaali- tai epiduraalihakematooman neurologisten löydösten ja oireiden varalta.

HYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA

Dabigatraanihoito ei edellytä rutiininomaista laboratorioseurantaa. Epäiltäessä yliannostusta, tai kun dabigatraanilla hoidettu potilas saapuu ensiapuun tai ennen leikkausta, antikoagulaatiovasteen arvioiminen voi olla suositeltavaa. Käytettävissä olevat testimenetelmät on kuvattu alla. Katso valmisteyhteenvedosta lisätietoja.

• International Normalised Ratio (INR)

INR-testi on epäluotettava dabigatraanieteksilaattia käyttävillä potilailla ja sen vuoksi INR-testejä ei pidä tehdä.

• Aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaikatesti (aPTT)

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

• Laimennettu trombiiniaika (dTT), Trombiiniaika (TT), ekariini-aktivoitu hyttymisaika (ECT)

Plasman dabigatraanipitoisuuden ja antikoagulaatiovasteen välillä on selvä korrelaatio. Dabigatraanipitoisuuden kvantitatiiviseen määrittämiseen plasmasta on kehitetty useita kalibroituja laimennettuun trombiiniaikaan (dTT) perustuvia testejä.

Dabigatraanin pitoisuus plasmassa > 67 ng/ml dTT:llä mitattuna **ennen seuraavaa lääkennosta** saattaa viitata lisääntyneeseen verenvuotoriskiin. Normaali dTT-mittaustulos osoittaa, että dabigatraanilla ei ole kliinisesti merkittävää antikoagulaatiovastetta. Trombiiniaika- (TT) ja ekariini-aktivoitu hyttymisaikatesti (ECT) voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta testejä ei ole standardoitu.

Taulukko 5: Hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla mitatut raja-arvot (ennen seuraavaa lääkennosta), jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiin. Huom: Mittaustuloksissa voi olla suurempaa vaihtelua 2–3 päivää leikkauksen jälkeen, joten tuloksia tulee tulkita varoen.

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.

Näytteen oton ajankohta: Antikoagulaatiovastetta mittaavat kokeet ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajankohdasta suhteessa viimeisimmän lääkennoksen otosta kuluneeseen aikaan. Kaksi tuntia dabigatraanieteksiläatin oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin 20–28 tuntia vastaavan lääkennoksen oton jälkeen otettu verinäyte (jäännöspitoisuus).

YLIANNOSTUS

Jos epäillään yliannostusta, hyytymistutkimukset voivat auttaa verenvuotoriskin määrittämisessä. Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanieteksiläatin keskeyttämistä. 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. Dabigatranin yliannostus voi johtaa verenvuotoon. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on hoito lopetettava ja verenvuodon lähde tutkittava (ks. kohta ”Verenvuotokomplikaatioiden hallinta”). Sopivia tukitoimia kuten aktiivihiihen antoa voidaan harkita vähentämään dabigatranin imeytymistä.

VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA

Tilanteissa, joissa dabigatraanieteksiläatin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti (henkeä uhkaava tai hallitsematon verenvuoto tai hä-

täleikkaus/kiireellinen toimenpide), on käytettävissä dabigatraanille spesifinen vastalääke (idarusitsumabi). Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoito, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen, on toteutettava. Tuoreen kokoveren, jääplasman ja/tai verihiutalekonsentraatin antamista voidaan harkita trombosytopeniatapauksissa tai jos pitkävaikutteisia verihiutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty. Hyytymistekijäkonsentraattien (aktivoidut tai ei-aktivoidut) tai rekombinantti hyytymistekijä VIIa:n käyttöä voidaan harkita. Kliiniset tiedot ovat kuitenkin hyvin rajalliset.

Tämän lääkkeen määrääjän oppaan suositukset viittaavat ainoastaan ker-
ran vuorokaudessa annosteltavan dabigatraanieteksiläatin käyttöön las-
kimotromboemolioiden primaaripreventiossa potilaille, joille on tehty
lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Haittavaikutuksista voi ilmoittaa myös suoraan myyntiluvan haltijan
paikalliselle edustajalle:

KRKA Finland Oy

Puhelinnumero: 020 754 5330

S-posti: pharmacovigilance.fi@krka.biz

LISÄTIETOJA

Koulutuspakkauksen materiaalien lisätilauksia varten tai jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, ota yhteyttä seuraavaan tahoon:

KRKA Finland Oy

Puhelinnumero: 020 754 5330

S-posti: info.fi@krka.biz

[illegible]

[illegible]This image shows a single page of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, leaving small margins at the top and bottom. There are no vertical margin lines, and the paper is completely blank except for the lines.



KRKA Finland Oy, Puh: 020 754 5330, s-posti: pharmacovigilance.fi@krka.biz