

DABIGATRAN ETEXILATE VIATRIS LÄÄKKEEN MÄÄRÄÄJÄN OPAS

Laskimotromboembolioiden (VTE) primaaripreventioon aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

Tämän oppaan on laatinut myyntiluvan haltija.

On tärkeää ilmoittaa epäillyistä haittavaikutuksista lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Se mahdollistaa lääkkeen hyöty riskisuhteen jatkuvan seurannan. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista. Haittavaikutuksista voi ilmoittaa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimeaan: Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA, www.fimea.fi
Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan myyntiluvan haltijalle: Viatri Oy, Vaisalandi 2-8, 02130 Espoo, puh. 020 720 9555, info@viatri.com.

Tässä oppaassa annetaan suosituksia Dabigatran Etexilate Viatri -valmisteen käytöstä verenvuotoriskin vähentämiseksi

- Käyttöaihe
- Vasta-aiheet
- Perioperatiivinen hoito
- Annostelu
- Erityispopulasryhmät, joilla mahdollisesti suurentunut verenvuotoriski
- Hyytymiskokeet ja niiden tulkit
- Yliannostus
- Verenvuotokomplikaatioiden hallinta
- Potilaskortti ja neuvonta

Tämä lääkkeen määrääjän opas ei korvaa Dabigatran Etexilate Viatri -valmisteen valmisteyhteenvetoa

POTILASKORTTI JA NEUVONTA

Potilaasi saa potilaskortin Dabigatran Etexilate Viatris -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.

KÄYTTÖAIHE

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

VASTA-AIHEET

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille

Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Niitä voivat olla:

- nykyinen tai äskettäinen mahasuolikanavan haavauma
- pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski
- äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma
- äskettäinen aivo- tai selkäydin- tai silmäleikkaus
- äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto
- todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat
- valtimo-laskimoepämuodostumat
- vaskulaariset valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat

Vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)

Minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi:

- fraktioimaton hepariini
- pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, daltepariini jne)
- hepariini johdannaiset (fondaparinuksi 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

Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto

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

ANNOSTUS

Annossuositus: 220 mg kerran päivässä otettuna kahtena 110 mg kapselina

	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1-4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito-hoidon aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito-hoidon kesto
Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen	Yksi 110 mg dabigatraanikapseli	220 mg dabigatraania otettuna kahtena 110 mg kapselina kerran päivässä	10 päivää
Elektiivisen lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen			28-35 päivää

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

	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1-4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito­hoidon aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito­hoidon kesto
Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)	Yksi 75 mg dabigatraanikapseli	150 mg dabigatraania kerran päivässä otettuna kahtena 75 mg kapselina	10 vrk (polven tekonivelleikkaus) tai 28–35 vrk (lonkan tekonivelleikkaus)
Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia, amiodaronia tai kinidiiniä			
75-vuotiaat tai 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 POTILAIKEN MUNUAISTOIMINNAN MITTAAMISELLE

- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma Cockcroft-Gault´n menetelmällä* **ennen Dabigatran Etexilate Viatris -hoidon 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-ikä [vuosina]) x paino[kg] (x 0.85 jos nainen)

(72 x seerumin kreatiniini [mg/dL])

Kreatiniini µmol/L:

(1.23 x (140-ikä [vuosina]) x paino [kg] (x 0.85 jos nainen)

(seerumin kreatiniini [µmol/L])

HOIDON VAIHTAMINEN

Dabigatran Etxilate Viatris -hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

Parenteraalinen antikoagulanttihoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisestä Dabigatran Etxilate Viatris -annoksesta on kulunut 24 tuntia



Viimeinen annos
dabigatraania



Odota 24 tuntia



Aloita parenteraalinen
antikoagulantti ja lopeta
dabigatraani

Vaihto parenteraalisesta antikoagulantista Dabigatran Etxilate Viatrisiin

Parenteraalinen antikoagulanttihoito pitää lopettaa ja Dabigatran Etxilate Viatris 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)



Aiempi
parenteraalinen
antikoagulantti



Aloita dabigatraani 0–2
tuntia ennen kuin hoidon
seuraava annos olisi ollut
määrä ottaa



Parenteraalista
antikoagulanttihoitoa
ei enää anneta

Antotapa

Dabigatran Etexilate Viatris otetaan suun kautta

- Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Dabigatran Etexilate Viatris -kapselit tulee niellä kokonaisena vesilasillisen kanssa, jotta varmistetaan lääkkeen kulkeutuminen mahaan
- Älä riko, pureskele tai tyhjennä kapselin sisältöä, koska se voi lisätä verenvuodon riskiä
- Dabigatran Etexilate Viatris -kapselit tulee säilyttää alkuperäisessä pakkauksessaan, jotta ne ovat suojassa kosteudelta

ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA ON MAHDOLLISET SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI

Suurentuneen verenvuotoriskin potilaat (ks. Taulukko 1) tarvitsevat tarkkaa seurantaa 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 Hyttymiskokeet ja niiden tulkinta) saattavat auttaa tunnistamaan potilaat, joilla verenvuodon riski on suurentunut liiallisen dabigatranialtistuksen vuoksi. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatranin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä dabigatranille spesifinen vastalääke (Praxbind®, idarusitsumabi).

Taulukko 1*: Riskitekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä

Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä ≥75 vuotta
Plasman dabigatranipitoisuuksia suurentavat tekijät	Merkittävät tekijät: - Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30–50 mL/min CrCL)[†] - Voimakkaat P-gp[†] estäjät (ks. kohta Vasta-aiheet) - Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp-estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori) Toissijaiset tekijät: - Alhainen kehon paino (<50 kg)
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	- Asetyylisalisyylihappo ja muut verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidoogreeli - Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID) - SSRI- tai SNRI-lääkkeet[#] - Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet / toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	- Synnyynnäiset tai hankitut hyttymishäiriöt - Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt - Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti - Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma - Bakteeriendokardiitti

*Erytispotilasryhmät, joilla pienennetty vuorokausiannos, ks. kohta "Annostus"

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

[#] SSRI: selektiiviset serotoniinin takaisioton estäjät; SNRI: serotoniinin ja noradrenaliinin takaisioton estäjät.

PERIOPERATIIVINEN HOITO

LEIKKAUKSET JA TOIMENPITEET

Potilailla, joille tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide, verenvuotoriski on suurentunut. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanihoidon tauottamista.

Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tämä on syytä ottaa huomioon ennen mitä tahansa toimenpidettä. Katso myös kohta "Erityispotilasryhmät, joilla on mahdollisesti suurentunut verenvuotoriski".

HÄTÄLEIKKAUKSET TAI KIIREELLISET TOIMENPITEET

Dabigatraanihoito on tilapäisesti tauotettava. Kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä spesifi vastalääke (idarusitsumabi).

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

SUBAKUUTIT LEIKKAUKSET TAI TOIMENPITEET

Dabigatraani on tilapäisesti tauotettava. Leikkausta tai toimenpidettä viivytetään, kunnes vähintään 12 tuntia on kulunut viimeisestä annoksesta, mikäli mahdollista. Jos leikkausta ei voida viivyttää, verenvuotoriski saattaa olla suurentunut. Verenvuodon riskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään.

ELEKTIIVISET LEIKKAUKSET

Jos mahdollista, dabigatraanihoito tulee keskeyttää vähintään 24 tuntia ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä. 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 (kreatiniinipuhdistuma mL/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	Tauota dabigatraanihoito ennen elektiivistä leikkausta	
		Suuri verenvuotoriski tai merkittävä leikkaus	Tavanomainen riski
≥80	~13	2 vrk ennen	24 tuntia ennen
≥50 – <80	~15	2-3 vrk ennen	1-2 vrk ennen
≥30 – <50	~18	4 vrk ennen	2-3 vrk ennen (>48 tuntia)

SPINAALIPUUDUTUS/EPIDURAALIPUUDUTUS/LUMBAALIPUNKTIO

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

HYYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA

Dabigatraanihoito ei edellytä rutiininomaista antikoagulaation seurantaa. Yliannostustilanteissa, muissa hätätilanteissa tai ennen leikkausta voi olla hyödyllistä arvioida dabigatraanin antikoagulaativaste. Alla on kuvattu saatavilla olevia mittaamenetelmiä. Tarkempien tietojen osalta, katso valmisteyhteenveto.

INTERNATIONAL NORMALISED RATIO (INR)

INR-testi on epäluotettava dabigatraania käyttävillä potilailla ja siksi INR-testejä ei pidä tehdä.

AKTIVOITU PARTIAALINEN TROMBOPLASTIINIAIKATESTI (aPTT)

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

LAIMENNETTU TROMBIINIAIKA (dTT), TROMBIINIAIKA (TT), EKARIINI-AKTIVOITU HYYTYMISAIKA (ECT)

Plasman dabigatraanipitoisuuden ja antikoagulaativasteen välillä on selvä korrelaatio. Dabigatraanin pitoisuuden kvantitatiiviseen määrittämiseen plasmasta on kehitetty useita kalibroituja laimennettuun trombiiniaikaan (dTT) perustuvia testejä. **Dabigatraanin pitoisuus plasmassa > 67 ng/ml dTT:llä mitattuna ennen seuraavaa läikeannosta** saattaa viitata lisääntyneeseen verenvuotoriskii. Normaali dTT-mittaustulos osoittaa, että dabigatraanilla ei ole kliinisesti merkittävää antikoagulaativastetta. Trombiiniaika- (TT) ja ekariini-aktivoitu hyytymisaikatesti (ECT) voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta testejä ei ole standardoitu.

Taulukko 3: Hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla mitatut raja-arvot (ennen seuraavaa lääkeannosta), jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotorisktiin. Huom: 2–3 päivää leikkauksen jälkeen testejä on tulkittava varoen tavallista suuremman vaihtelun takia.

Testi (jäännöspitoisuus)	
dT [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 laskimotromboembolioiden ehkäisyssä lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen potilailla, jotka saivat dabigatraania 220 mg 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).

YLIANNOSTUS

Jos epäillään yliannostusta, hyytymistutkimukset voivat auttaa antikoagulaatiotilanteen määrittämisessä. Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanihoidon 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. Dabigatraanin yliannostus voi johtaa verenvuotoon. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on hoito lopetettava ja verenvuodon lähde tutkittava (ks. verenvuotokomplikaatioiden hallinta). Sopivia tukitoimia kuten aktiivihiihen antoa voidaan harkita vähentämään dabigatraanin imeytymistä.

VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA

Tilanteissa, joissa dabigatranin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti (henkeä uhkaava tai hallitsematon verenvuoto tai hätäleikkaus/kiireellinen toimenpide), on käytettävissä dabigatranille spesifinen vastalääke (idarusitsumabi).

Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoito, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen, on toteutettava. Punasoluvalmisteiden, jääplasman ja/tai verihiutaleiden 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. Näistä on kuitenkin saatavana tietoa rajallisesti.

Tässä oppaassa annetut ohjeet koskevat ainoastaan dabigatranin käyttöä laskimotromboembolioiden primaaripreventiossa aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus ja annostus on kerran päivässä.