

Dabigatran etexilate Teva (dabigatraanieteksilaatti)

LÄÄKKEENMÄÄRÄÄJÄN OPAS

Laskimotromboembolioiden (VTE) primaaripreventioon,
elektiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen

Tässä oppaassa annetaan suosituksia dabigatraanin käytöstä verenvuotoriskin vähentämiseksi

- Käyttöaiheet
- Vasta-aiheet
- Perioperatiivinen hoito
- Annostelu
- Erityispotilasryhmät, joilla mahdollisesti suurentunut verenvuotoriski
- Hyytymistestit ja niiden tulkinta
- Yliannostus
- Verenvuotokomplikaatioiden hallinta
- Dabigatran etexilate Teva -potilaskortti ja neuvonta

Tämä lääkkeenmääräjäjän opas ei korvaa Dabigatran etexilate Teva -valmisteyhteenvetoa,^{1,2}

Sisältö

POTILASKORTTI JA NEUVONTA.....	3
KÄYTTÖAIHEET	3
VASTA-AIHEET	3
ANNOSTUS.....	4
ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI ...	8
PERIOPERATIIVINEN HOITO	10
HYTYMISTESTIT JA NIIDEN TULKINTA	11
YLIANNOSTUS	13
VERENVUOROKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA	13

POTILASKORTTI JA NEUVONTA



Potilaasi saa potilaskortin Dabigatran etexilate Teva -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.

KÄYTTÖAIHEET^{1,2}



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

VASTA-AIHEET^{1,2}



- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- Vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Jatkuva 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 kiinteäannoksen yhdistelmä
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä

ANNOSTUS^{1,2}



Suositeltu päiväannos otettuna kahtena
110 mg kapselina kerran päivässä^{1,2}

Dabigatraani

220
mg

	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1-4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito­hoidon aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito­hoidon kesto
Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen	Yksi 110 mg dabigatraa- nikapseli	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 ALENTAMINEN

Alennettu annos erityispotilasryhmille otettuna kahtena
75 mg kapselina kerran päivässä^{1,2}

Dabigatraani



	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 kinidiinia			
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 POTILAIDEN MUNUAISTOIMINNAN MITTAAMISELLE



- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma Cockcroft-Gaultin menetelmällä* **ennen dabigatraanihoidon 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-Gaultin 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 μmol/l

$$1.23 \times (140 - \text{ikä [vuosina]}) \times \text{paino [kg]} \\ (\times 0.85 \text{ jos nainen})$$

$$\text{seerumin kreatiniini [μmol/l]}$$

HOIDON VAIHTAMINEN^{1,2}



Dabigatran etexilate Teva-hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

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



Viimeinen annos
dabigatraania



Odota 24 tuntia



Aloita parenteraalinen
antikoagulantti ja lopeta
dabigatraani

Parenteraalisen antikoagulantin vaihto Dabigatran etexilate Teva -valmisteseen

Parenteraalinen antikoagulanttihoito pitää lopettaa ja Dabigatran etexilate Teva 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 parenteraalisen
antikoagulantin seuraava
annos olisi ollut määrä ottaa



Parenteraalista
antikoagulanttia ei enää
anneta

Antotapa

Dabigatran etexilate Teva -kapselit otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Dabigatran etexilate Teva -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.
- Dabigatran etexilate Teva tulee säilyttää alkuperäisessä pakkauksessa, jotta valmiste on suojassa kosteudelta.

ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISET SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI^{1,2}



Suurentuneen verenvuotoriskin potilaat (ks. Taulukko 1) tarvitsevat tarkkaa seuranta (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).¹⁰

Taulukko 1*: Riskitekijöitä, jotka saattavat suurentaa potilaan verenvuotoriskiä:

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

* Erityispotilasryhmät, joilla pienennetty vuorokausiannos: kts. kohta "Annostus".

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

[#] SSRI: selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä; SNRI: serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä.

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 MAHDOLLISET SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI sivulla 8.

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

Dabigatraanihoito on tilapäisesti tauotettava. Kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä dabigatraanille spesifinen vastalääke (idarusitsumabi).¹⁰

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

Subakuutit leikkaukset tai toimenpiteet

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

Elektiiviset leikkaukset

Jos mahdollista, dabigatraanihoito on tauotettava 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 (CrCL ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tunteina)	Tauota dabigatraani 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.

HYTYMISTESTIT JA NIIDEN TULKINTA³



Dabigatraanihoito ei edellytä rutiininomaista antikoagulaation seurantaa.^{4,5} Yliannostustilanteissa, muissa hätätilanteissa tai ennen leikkausta voi olla hyödyllistä arvioida dabigatraanin antikoagulaatiovaste. Alla on kuvattu saatavilla olevia mittausmenetelmiä. Tarkempien tietojen osalta, katso valmisteyhteenveto.

- **International Normalised Ratio (INR)**
INR-testi on epäluotettava dabigatraania käyttävillä potilailla ja siksi INR-testejä ei pidä tehdä.
- **Aktivoitu Partiaallinen Tromboplastiiniaikatesti (aPTT)**
aPTT-testi antaa summittaisen arvion dabigatranin antikoagulaatiovasteesta, mutta sen avulla ei voida tarkasti määrittää antikoagulaatiovaikutusta.
- **Laimennettu trombiiniaika (dTT), Trombiiniaika (TT), Ekariini-aktivoitu hyytymisaika (ECT)**
Plasman dabigatranipitoisuuden ja antikoagulaatiovasteen välillä on selvä korrelaatio.¹⁻³

Dabigatranipitoisuuden kvantitatiiviseen määrittämiseen plasmasta on kehitetty useita kalibroituja laimennettuun trombiiniaikaan (dTT) perustuvia testejä.⁶⁻⁹ **Dabigatranin pitoisuus plasmassa > 67 ng/ml dTT:llä mitattuna ennen seuraavaa lääkennosta** saattaa viitata lisääntyneeseen verenvuotoriskiin^{1,2}. Normaali dTT-mittaustulos osoittaa, että dabigatranilla 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: 2-3 päivää leikkauksen jälkeen testejä on tulkittava varoen tavallista suuremman vaihtelun takia.^{3,4}

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 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 lääkennoksen otosta kuluneeseen aikaan. Kaksi tuntia dabigatranin oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin vastaavan lääkennoksen oton jälkeen 20-28 tuntia myöhemmin otettu verinäyte (jäännöspitoisuus).

YLIANNOSTUS¹⁻³



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

VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA^{1-3,10}

Tilanteissa, joissa dabigatrahani antikoagulaatiovaikus on kumottava nopeasti (henkeä uhkaava tai hallitsematon verenvuoto tai hätäleikkaus/kiireellinen toimenpide), on käytettävissä dabigatrahaniille 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 dabigatrahani käyttöä laskimotromboembolioiden primaaripreventiossa elektiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen ja annostus on kerran päivässä.



HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa epäillyistä haittavaikutuksista lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Se mahdollistaa lääkkeen hyöty-riskisuhteen jatkuvan seurannan. Terveystieteiden 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: Teva Finland Oy, Keilaranta 10 E, 02150 Espoo, puh. 020 180 5900, infofinland@tevapharm.com.

Viitteet

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