

LÄÄKKEENMÄÄRÄÄJÄN OPAS

Dabigatran etexilate Orion

(dabigatraanieteksilaatti)

Laskimotromboembolioiden primaaripreventioon aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus

Tässä oppaassa annetaan suosituksia dabigatraanin käytöstä verenvuotoriskin minimoimiseksi

- Käyttöaihe
- Vasta-aiheet
- Perioperatiivinen hoito
- Annostus
- Erytisryhmät, joilla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski
- Hyttymiskokeet ja niiden tulkinta
- Yliannostus
- Verenvuotokomplikaatioiden hallinta
- Potilaskortti ja potilaiden neuvonta

SISÄLLYSLUETTELO

KÄYTTÖAIHEET ^{1,2}	3
VASTA-AIHEET ^{1,2}	3
ANNOSTUS ¹	4
ERITYISRYHMÄT, JOILLA SAATTAO OLLA SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI ¹	6
PERIOPERATIIVINEN HOITO	7
HYYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA ³	9
YLIANNOSTUS ¹	10
VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA ^{1-3,10}	10
POTILASKORTTI JA POTILAIIDEN NEUVONTA	11

KÄYTTÖAIHEET^{1,2}

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

VASTA-AIHEET^{1,2}

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Näitä 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 laskimolaajentumat
 - valtimo laskimoepämuodostumat
 - aneurysmat tai merkittävät selkärangan tai aivojensisäiset verisuonipoikkeamat
- Samanaikainen hoito millä tahansa muulla antikoagulantilla, esim. jollakin seuraavista:
 - fraktioimaton hepariini
 - pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini jne.)
 - hepariinijohdannaiset (fondaparinuuksi jne.)
 - suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne.)erityistilanteita lukuun ottamatta. Erityistilanteita ovat siirtyminen toiseen antikoagulanttihoitoon, fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina keskuslaskimo tai valtimokatettrin auki pitämiseksi ja fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana.
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavilla voimakkailla P-gp:n estäjillä: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksinen yhdistelmä
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä.

SUOSITELTU VUOROKAUSIANNOS ON KAKSI 110 MG:N KAPSELIA KERRAN VUOROKAUDESSA^{1,2}

	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1–4 tunnin kuluttua leikkauksen päättymisestä	Ylläpito-hoidon aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito-hoidon kesto
Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen	yksi 110 mg:n dabigatraanikapseli	220 mg eli kaksi 110 mg:n dabigatraanikapselia kerran vuorokaudessa	10 vrk
Elektiivisen lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen			28–35 vrk

Huom. Jos hemostaasia ei ole varmistettu leikkauksen jälkeen, hoidon aloittamista on siirrettävä. Jos hoitoa ei aloiteta leikkauspäivänä, hoito aloitetaan kahdella kapselilla kerran vuorokaudessa.

ANNOKSEN PIENENTÄMINEN

PIENENNETTY VUOROKAUSIANNOS ERITYISRYHMILLE ON KAKSI 75 MG:N KAPSELIA KERRAN VUOROKAUDESSA^{1,2}

	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1–4 tunnin kuluttua leikkauksen päättymisestä	Ylläpito-hoidon aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito-hoidon kesto
Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)	yksi 75 mg:n dabigatraanikapseli	150 mg dabigatraania kerran vuorokaudessa eli kaksi 75 mg:n kapselia	10 vrk (polven tekonivelleikkaus) tai 28–35 vrk (lonkan tekonivelleikkaus)
Samanaikainen verapamiili-, amiodaroni tai kinidiinihoito			
≥ 75 vuoden ikä			

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ja hän käyttää samanaikaisesti verapamiilia, on harkittava dabigatraaniannoksen pienentämistä 75 mg:aan kerran vuorokaudessa.

KAIKKIA POTILAITA KOSKEVA MUNUAISTOIMINNAN MITTAUSSUOSITUS

- Munuaistoiminta on arvioitava määrittämällä kreatiniinipuhdistuma Cockcroft–Gault'n* menetelmällä ennen dabigatraanihoidon aloittamista. Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Munuaistoiminta on arvioitava myös, kun epäillään munuaistoiminnan heikkenemistä hoidon aikana (esim. hypovolemian tai nestehukan yhteydessä tai jos potilas käyttää samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

*Cockcroft–Gault'n kaava	
Kreatiniini mg/dl:	Kreatiniini µmol/l:
$(140 - \text{ikä [vuotta]}) \times \text{paino [kg]} (\times 0,85 \text{ naisilla})$	$1,23 \times (140 - \text{ikä [vuotta]}) \times \text{paino [kg]} (\times 0,85 \text{ naisilla})$
_____	_____
72 × seerumin kreatiniini [mg/dl]	seerumin kreatiniini [µmol/l]

SIIRTYMINEN HOIDOSTA TOISEEN^{1,2}

Siirtyminen dabigatraanista parenteraaliseen antikoagulanttiin

- Parenteraalinen antikoagulanttihoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisestä dabigatraaniannoksesta on kulunut 12 tuntia.



Viimeinen dabigatraaniannos



24 tunnin väli



Aloitetaan parenteraalinen antikoagulantti ja lopetetaan dabigatraanihoito

Siirtyminen parenteraalisesta antikoagulantista dabigatraaniin

- Parenteraalinen antikoagulanttihoito lopetetaan. Dabigatraanihoito aloitetaan 0–2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava annos olisi ollut määrä antaa tai samaan aikaan kun lopetetaan jatkuva hoito (esim. laskimoon annettava fraktoimaton hepariini).



ANTOTAPA

Dabigatraani otetaan suun kautta

- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Dabigatraanikapselit niellään kokonaisina vesilasillisen kera. Näin helpotetaan kapseleiden kulkeutusta mahaan.
- Kapseleita ei saa pilkkoa eikä pureskella eikä kapselin sisältämiä rakeita saa poistaa kapselista, sillä verenvuotoriski voi suurentua.
- Dabigatraani säilytetään alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

ERITYISRYHMÄT, JOILLA SAATTAA OLLA SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI^{1,2}

Suurentuneen verenvuotoriskin potilaita (ks. taulukko 1) on seurattava tarkoin verenvuodon tai anemian oireiden tai löydösten varalta etenkin, jos potilaalla on useita riskitekijöitä. Jos hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvot pienenevät tai verenpaine laskee ilman selvää syytä, potilas on tutkittava verenvuodon varalta.

Hyytymiskoe (ks. kohta ”Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta”) saattaa auttaa tunnistamaan potilaat, joilla verenvuotoriski on suurentunut liiallisen dabigatraanialistuksen vuoksi. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Jos dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, saatavilla on spesifinen vastalääke (idarusitsumabi).¹⁰

TAULUKKO 1¹: Verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavat tekijät

Farmakodynaamiset ja -kineettiset tekijät	≥ 75 vuoden ikä
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	Merkittävä vaikutus: <ul style="list-style-type: none">• Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini puhdistuma 30–50 ml/min)• Samanaikainen hoito voimakkaalla P-gp:n[†] estäjällä (ks. kohta Vasta-aiheet)• Samanaikainen hoito lievällä tai keskivahvalla P-gp:n estäjällä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini tai tikagrelori) Vähäinen vaikutus: <ul style="list-style-type: none">• Pieni paino (< 50 kg)
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	<ul style="list-style-type: none">• Asetyylisalisyylihappo ja muut aggregaation estäjät, kuten klopidogreeli• Tulehduskipulääkkeet• SSRI- tai SNRI-lääkkeet[#]• Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy erityinen verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none">• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt• Trombositopenia tai verihitaleiden toimintahäiriöt• Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti• Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma• Bakteriendokardiitti

* Erityisryhmät, joille annosta on pienennettävä: ks. kohta ”Annostus”.

[†] P-gp: P-glykoproteiini;

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

PERIOPERATIIVINEN HOITO

LEIKKAUKSET JA INTERVENTIOT

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, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Tämä on otettava huomioon ennen mitä tahansa toimenpidettä. Ks. myös kohta ”Erityisryhmät, joilla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski”.

HÄTÄLEIKKAUKSET JA KIIREELLISET TOIMENPITEET

Dabigatraanihoito on tauotettava. Jos dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, saatavilla on spesifinen vastalääke (idarusitsumabi).¹⁰

Dabigatraanihoidon kumoaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille. Dabigatraanihoito voidaan aloittaa uudelleen 24 tunnin kuluttua idarusitsumabin annosta, jos potilaan tila on kliinisesti vakaa ja riittävä hemostaasi on saavutettu.

SUBAKUUTIT LEIKKAUKSET JA INTERVENTIOT

Dabigatraanihoito on tauotettava. Mikäli mahdollista, leikkaus/interventio aloitetaan aikaisintaan 12 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta. Jos leikkausta ei voida siirtää vähintään 12 tunnin päähän, verenvuotoriski voi olla suurentunut. Verenvuotoriskiä on punnittava suhteessa intervention kiireellisyyteen.

ELEKTIIVISET LEIKKAUKSET

Mikäli mahdollista, dabigatraanihoito tauotetaan vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Suurentuneen verenvuotoriskin potilailla tai suuren leikkauksen yhteydessä, jolloin saatetaan edellyttää täydellistä hemostaasia, on harkittava dabigatraanihoidon tauottamista 2-4 vuorokautta ennen leikkausta. Tauottamisperiaatteet on esitetty taulukossa 2.

TAULUKKO 2: Hoidon tauottaminen ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä			
Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	Dabigatraanihoidon tauottaminen ennen elektiivistä leikkausta	
		Suuri verenvuotoriski tai suuri 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/LANNEPISTO

Tietyt toimenpiteet, kuten spinaalipuudutus, saattavat edellyttää täydellistä hemostaasia. Epiduraali tai spinaalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatettrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatraaniannos annetaan aikaisintaan 2 tunnin kuluttua katettrin poistosta. Tällaisia potilaita on tarkkailtava tiheästi spinaali tai epiduraalihematooman neurologisten oireiden ja löydösten varalta.

HYYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA³

Dabigatraanihoito ei edellytä rutiininomaista kliinistä seuranta.^{4,5} Hoidon aikana voi olla suositeltavaa arvioida antikoagulaatiostatus ennen leikkausta tai jos potilas saapuu päivystykseen tai epäillään yliannostusta. Saatavilla olevia testausmenetelmiä on kuvattu seuraavassa. Tarkemmat tiedot, ks. valmisteyhteenvedo.

INR arvo (International Normalized Ratio)

- INR-koe on dabigatraania käyttävillä potilailla epäluotettava, eikä INR-kokeita pidä tehdä.

Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT)

- APTT-testi antaa summittaisen arvion antikoagulaatiostatus, mutta sen avulla ei voida määrittää antikoagulaatiovaikutusta tarkasti.

Laimennettu trombiiniaika (dTT), trombiiniaika (TT), ekariiniaktivoitu hyytymisaika (ECT)

- Plasman dabigatraanipitoisuuden ja antikoagulaatiovaikutuksen voimakkuuden välillä on tiivis korrelaatio.¹⁻³ Plasman dabigatraanipitoisuuden kvantitatiiviseen määrittämiseen on kehitetty useita kalibroituja, laimennettuun trombiiniaikaan (dTT) perustuvia kokeita.⁶⁻⁹ Jos plasman dabigatraanipitoisuus on dTT-mittauksessa > 67 ng/ml ennen seuraavaa lääkevalmisteannosta, verenvuotoriski saattaa olla suurentunut.^{1,2} Normaali dTT-mittaus tulos osoittaa, että dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus ei ole kliinisesti merkittävä. Trombiiniaikaan (TT) ja ekariiniaktivoituun hyytymisaikaan (ECT) perustuvat määrytykset voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta niitä ei ole standardoitu.

TAULUKKO 3: Jäännöspitoisuusvaiheen hyytymiskokeiden raja-arvot (ennen seuraavaa annosta pitoisuuden ollessa alimmillaan), joihin voi liittyä suurentunut verenvuotoriski. ^{1,2} Huom. 2–3 vuorokauden ajan leikkauksen jälkeen kokeiden tuloksissa saattaa esiintyä tavallista suurempaa vaihtelua, minkä vuoksi tulosten tulkinnassa on noudatettava varovaisuutta. ^{3,4}	
Koe (jäännöspitoisuus)	
dTT (ng/ml)	>67
ECT (X-kertainen viitealueen ylärajaan [ULN] verrattuna)	Ei tietoja*
APTT (X-kertainen viitealueen ylärajaan [ULN] verrattuna)	> 1,3
INR	Ei pidä tehdä

* ECT arvoa ei mitattu potilailta, jotka saivat 220 mg dabigatraania kerran vuorokaudessa laskimotromboembolioiden preventioon lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen.

Ajankohta: Antikoagulaatioarvot ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajankohdasta sekä viimeisimmän lääkeannoksen antoajankohdasta. Jos verinäyte otetaan 2 tuntia dabigatranin oton jälkeen (suunnilleen huippupitoisuuden aikana), kaikkien hyytymiskokeiden tulokset ovat erilaisia (suurempia) kuin jos verinäyte otetaan 20–28 tuntia vastaavan lääkeannoksen oton jälkeen pitoisuuden ollessa alimmillaan (jäännöspitoisuus).

YLIANNOSTUS¹⁻³

Jos epäillään yliannostusta, hyytymiskokeet voivat auttaa arvioimaan verenvuotoriskiä. Jos antikoagulaatio on liiallista, dabigatranihoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen. Koska dabigatranin erittyminen pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävää diureesia. Dabigatranin sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten sitä voidaan poistaa dialyysillä; dialyysin hyödyistä on vain vähän kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa kliinistä kokemusta. Dabigatranin yliannostus voi aiheuttaa verenvuotoa. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, hoito on lopetettava ja verenvuodon alkuperä tutkittava (ks. kohta ”Verenvuotokomplikaatioiden hallinta”). Dabigatranin imeytymisen vähentämiseksi voidaan harkita yleisluontoisia tukitoimia, kuten lääkehiilen antoa suun kautta.

VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA^{1-3,10}

Jos dabigatranin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti (henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon, hätäleikkauksen tai kiireellisen toimenpiteen yhteydessä), saatavilla on spesifinen vastalääke (idarusitsumabi).

Asianmukaista tavanomaista hoitoa (esim. verenvuodon tyrehdytys kirurgisesti tai verivolyymin korjaus) toteutetaan kliinisen tilanteen mukaan. Kokoverivalmisteen, jääplasman ja/tai verihiutaleiden antamista voidaan harkita trombosytopeniatapauksissa tai jos potilas on käyttänyt pitkävaikutteisia trombosyyttitoimintaa estäviä lääkevalmisteita. Hyytymistekijäkonsentraattien (aktivoitujen tai aktivoimattomien) tai rekombinantti tekijä VIIa:n käyttöä voidaan harkita. Kliinistä tietoa niiden käytöstä on kuitenkin hyvin vähän.

Tässä lääkkeen määrääjän oppaassa annetut suositukset koskevat ainoastaan tilanteita, joissa dabigatrania käytetään kerran vuorokaudessa laskimotromboembolioiden primaaripreventioon lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen.

POTILASKORTTI JA POTILAIDEN NEUVONTA

Potilaat saavat Dabigatran etexilate Orion -pakkauksen mukana potilaskortin. Potilaita on ohjeistettava pitämään potilaskortti aina mukanaan ja esittämään se heitä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille. Potilaille on kerrottava hoitoon sitoutumisen tarpeellisuudesta, verenvuodon merkeistä sekä siitä, milloin on hakeuduttava lääkärinhoitoon.

EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista Fimeaan:

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

tai myyntiluvan haltijalle;

Orion Oyj Orion Pharma
puh: 010 439 8250
s-posti: pharmacovigilance@orionpharma.com

VIITTEET

1. Dabigatran etexilate Orion 75 mg kovien kapseleiden valmisteyhteenveto.
2. Dabigatran etexilate Orion 110 mg kovien kapseleiden 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®-trombiinin estäjien määrittämisestä (Hyphen BioMed, Neuville sur Oise, Ranska). <https://www.hyphen-biomed.com/>
7. HemosIL®-määrittämisestä (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Espanja). www.instrumentationlaboratory.com
8. Technoclot® DTI -määrittämisestä dabigatranille (Technoclone GmbH, Wien, Itävalta). www.technoclone.com
9. INNOVANCE® DTI -määrittämisestä (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Saksa). <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
10. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373:511–20.

