

Pradaxa®

(dabigatranieteksilaatti)

LÄÄKKEEN

MÄÄRÄÄJÄN OPAS

Suosituksat viittaavat ainoastaan seuraaviin käyttöaiheisiin:

- laskimotromboembolioiden primaaripreventio kerran vuorokaudessa annosteltuna

Tässä oppaassa annetaan suosituksia Pradaxa-valmisteen käytöstä verenvuotoriskin vähentämiseksi:

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

07/2018



**Boehringer
Ingelheim**

SISÄLTÖ

KÄYTTÖAIHE	3
VASTA-AIHEET	3
ANNOSTUS	4
ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI	8
PERIOPERATIIVINEN HOITO	10
HYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA	12
YLIANNOSTUS	14
VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA	14
PRADAXA-POTILASKORTTI JA NEUVONTA	16
EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN	16

Tämä lääkkeen määrääjän opas ei korvaa Pradaxa-valmisteyhteenvetoa¹.



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 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 (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.
- Maksan toimintahäiriö tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavien voimakkaiden P-gp estäjien kanssa: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli ja dronedaroni
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä

ANNOSTUS

Annostus	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:n Pradaxa-kapseli	220 mg eli kaksi 110 mg:n Pradaxa-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	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 Pradaxa-kapseli	150 mg eli kaksi 75 mg:n Pradaxa-kapselia kerran vuorokaudessa	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 Pradaxa-annoksen pienentämistä 75 mg:aan kerran päivässä.

SUOSITUS KAIKKIEN POTILAIDEN MUNUAISTOIMINNAN MITTAAMISELLE

- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma Cockcroft-Gaultin menetelmällä* ennen Pradaxa-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 lääkkeitä).

* Cockcroft-Gaultin kaava:

Kreatiniini mg/dl:

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

Kreatiniini µmol/l:

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



HOIDON VAIHTAMINEN

Pradaxa-hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

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



Viimeinen Pradaxa-annos



Odota 24 tuntia



Aloita parenteraalinen antikoagulantti

Parenteraalisen antikoagulanttihoidon vaihtaminen Pradaxaan

Parenteraalinen antikoagulanttihoito pitää lopettaa ja Pradaxa 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



Pradaxa-annostelu aloitetaan 0–2 tuntia ennen kuin hoidon seuraava aiottu annos olisi ollut määrä ottaa



Parenteraalista antikoagulanttihoitoa ei enää anneta

ANTOTAPA

Pradaxa otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Pradaxa-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.



ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI

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 dabigatraanialistuksen vuoksi. Jos kliinisesti merkittävä verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä dabigatraanille spesifinen vastalääke (Praxbind[®], idarusitsumabi)⁹

Taulukko 1: Riskitekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä*

Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä ≥ 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	Merkittävät tekijät <ul style="list-style-type: none"> • Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini-puhdistuma 30–50 ml/min) • Voimakkaat P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjät (systeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli ja dronedaroni) • Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori) Toissijaiset tekijät <ul style="list-style-type: none"> • Pieni paino (< 50 kg)
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	<ul style="list-style-type: none"> • Asetyylisalisyylihappo ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidoogreeli • Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID) • Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) • Muut lääkelaimeet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none"> • Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihuitaleiden toimintahäiriöt • Esöfagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakteeriendokardiitti

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

PERIOPERATIIVINEN HOITO



LEIKKAUKSET JA TOIMENPITEET:

Verenvuotoriski on suurentunut, jos Pradaxaa käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää Pradaxa-hoidon tauottamista.

Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tämä on otettava huomioon ennen mitä tahansa toimenpidettä.

Hätäleikkaukset / kiireelliset toimenpiteet

Pradaxa-hoito on tauotettava. Kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, Pradaxa-valmisteelle on käytettävissä spesifinen vastalääke (Praxbind, idarusitsumabi).⁹

Dabigatraanihoidon kumoaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille. Pradaxa-hoito voidaan aloittaa uudelleen 24 tuntia Praxbind-annostelun (idarusitsumabi) jälkeen, jos potilaan kliininen tila on vakaa ja riittävä hemostaasi on saavutettu.

Subakuutit leikkaukset ja toimenpiteet

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

Elektiiviset leikkaukset

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

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/ lumbaalipunktio

Spinaali- tai epiduraalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen Pradaxa-annos voidaan ottaa vasta vähintään 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näillä potilailla tiheä seuranta on tarpeen spinaali- tai epiduraalihakematooman neurologisten löydösten ja oireiden varalta.

Taulukko 2: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma, ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	Pradaxa-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)



HYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA

Pradaxa-hoito ei edellytä rutiininomaista laboratorioseurainta.^{3,4} Hoidon aikana voidaan tietyissä tilanteissa haluta mitata Pradaxa-hoidon antikoagulaatiovastetta (esim. yliannostusepäily ja muut hätätilanteet).

International Normalised Ratio (INR)

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

Aktivoitu partiaalinen 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^{1,2}. Dabigatranin pitoisuuden kvantitatiiviseen määrittämiseen plasmasta on kehitetty useita kalibroituja laimennettuun trombiiniaikaan (dTT) perustuvia testejä⁵⁻⁸. **Dabigatranin pitoisuus plasmassa > 67 ng/ml** dTT:llä mitattuna **ennen seuraavaa lääkannosta** saattaa viitata lisääntyneeseen verenvuotoriskiini¹. Normaali dTT-mittaustulos osoittaa, että dabigatranilla ei ole kliinisesti merkittävää antikoagulaatiovastetta. 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 lääkannosta), jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiini. Huom: Vääriä kohonneita mittaustuloksia voidaan havaita 2-3 päivää leikkauksen jälkeen.^{2,3}

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 laskimotromboemboolian ehkäisyssä lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen potilailla, jotka saivat 220 mg Pradaxaa kerran päivässä.

Näytteen oton ajankohta: Antikoagulaatiovastetta mittaavat kokeet ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajankohdasta suhteessa viimeisimmän lääkannoksen otosta kuluneeseen aikaan.

Kaksi tuntia Pradaxan oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin vastaavan lääkannoksen oton jälkeen 20–28 tuntia myöhemmin otettu verinäyte (jäännöspitoisuus).



YLIANNOSTUS^{1,2}

Jos epäillään yliannostusta, hyytymistutkimukset voivat auttaa antikoagulaatiotilanteen määrittämisessä. Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia Pradaxa-hoidon keskeyttämistä. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävä diureesia. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten se voidaan dialysoida; kliinistä kokemusta, joka osoittaisi tämän menettelyn hyödyllisyyden kliinisissä kokeissa, on rajallisesti. Pradaxa-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.

VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA^{1,2,9}

Tilanteissa, joissa Pradaxan antikoagulaatiovaikus on kumottava nopeasti (henkeä uhkaava tai hallitsematon verenvuoto tai hätäleikkaus/kiireellinen toimenpide), on käytettävissä dabigatraanille spesifinen vastalääke (Praxbind, idarusitsumabi).

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

Tämän ohjeistuksen päivitetty versio on saatavana osoitteessa www.boehringer-ingenheim.fi sekä www.terveysportti.fi.



PRADAXA-POTILASKORTTI JA NEUVONTA

Potilaasi saa potilaskortin Pradaxa-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.

EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Viitteet:

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



07/2018

Fimean hyväksymispäivämäärä 2.10.2018

PC-FI-100068-PRA-10-2018

Boehringer Ingelheim Finland Ky
HTC Santa Maria, 5. kerros
Tammasaarenkatu 5
FI-00180 Helsinki