

Lääkkeen määräjän opas

Lisätietoja löytyy dabigatraanieteksilaattia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoista/pakkausselosteista tai <https://fimea.fi>.

Dabigatran etexilate STADA & Dabigatran etexilate STADA Nordic (dabigatraanieteksilaatti)

Suosituksat koskevat ainoastaan seuraavaa indikaatiota:

- Laskimotromboembolioiden (venous thromboembolism, VTE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy **LAPSILLA JA NUORILLA** vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin.

Tämän lääkkeen määräjän oppaan laatija:

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
PL 1310
00101 Helsinki
Suomi

Päiväys: 2024-05-03

STADA Nordic -yrityksen valmisteita koskevissa tiedusteluissa ja riskienhallintaan liittyvissä kysymyksissä yhteyttä voi ottaa: stada@stada.fi.

Tässä oppaassa käytetään selkeyden vuoksi lääke muodosta yleistä termiä "kapseli" termin "kova kapseli" sijasta.

Sisältö

Käyttöaihe	3
Vasta-aiheet	3
Annostus ¹	3
Erityiset potilasryhmät, joilla on kohonnut verenvuotoriski	6
Perioperatiivinen hoito	7
Hyytymiskokeet ja niiden tulkita	8
Yliannostus ^{2,3}	8
Verenvuotokomplikaatioiden hallinta ^{1,2,5}	8
Potilaskortti ja potilaan neuvonta	8
Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen	9
Viitteet	10

Tässä dabigatranietexilaatin käyttöä koskevassa oppaassa annetaan turvallisuutta koskevaa tietoa verenvuotoriskin vähentämiseksi.

Nämä turvallisuusohjeet tulee ottaa huomioon hyväksytyn valmisteyhteenvedon¹ lisäksi

Käyttöaihe

Laskimotromboembolioiden (venous thromboembolism, VTE) hoito ja uusiutumisen ehkäisy lapsilla ja nuorilla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin.

Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle
- eGFR <50 ml/min/1,73 m²
- Akuutti 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
 - valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat.
- Minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi
 - fraktioimaton hepariini (UFH)
 - pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, daltepariini jne.)
 - hepariinijohdannaiset (fondaparinuksi jne.)
 - suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne). Paitsi erityistilanteissa, joita ovat antikoagulaatiohoidon vaihtaminen, fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuskaskimo- tai valtimokatetri tai 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 kiinteäannoksen yhdistelmä
- Potilaat, joilla on antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä.

Annostus¹

Laskimotromboembolioiden (VTE) hoito lapsilla ja nuorilla tulee aloittaa, kun potilasta on ensin hoidettu parenteraalisella antikoagulantilla vähintään viisi päivää. Laskimotromboembolioiden uusiutumisen ehkäisyssä hoito pitää aloittaa aikaisemman hoidon jälkeen.

Lääkemuodosta toiseen siirryttäessä lääkärin määräämää annosta voi olla tarpeen muuttaa, sillä eri lääkemuo-doilla saattaa olla erilaiset lapsen iän ja painon mukaan mukautetut annokset. Lapselle tulee määrätä asianmukaisen lääkemuo-don annostaulukossa mainittu, lapsen painoon ja ikään perustuva annos.

Dabigatraanieteksilaatti otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, yksi annos aamulla ja toinen annos illalla, suurinpiirtein samaan aikaan joka päivä. Annosvälin tulee olla niin lähellä 12 tuntia kuin mahdollista.

Dabigatraanieteksilaattikapselit 75 mg, 110 mg, 150 mg

Dabigatraanieteksilaattikapseleita voidaan käyttää lapsille 8 ikävuodesta alkaen ja nuorille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina. Dabigatraanieteksilaattikapseleiden suositeltu annos perustuu potilaan painoon ja ikään kuten taulukossa 1 esitetään.

Annosta tulee muokata hoidon aikana painon ja iän mukaan. Painon- ja iän yhdistelmälle, joita ei anneta annostelutaulukossa, ei ole saatavilla annossuosituksia.

Taulukko 1: Kerta-annokset ja kokonaisvuorokausiannokset milligrammoina (mg) potilaan painon (kg) ja iän (vuosina) mukaan

Painon ja iän yhdistelmät		Kerta-annos (mg)	Kokonaisvuorokausiannos (mg)
Paino (kg)	Ikä vuosina		
11 - <13	8 - <9	75	150
13 - <16	8 - <11	110	220
16 - <21	8 - <14	110	220
21 - <26	8 - <16	150	300
26 - <31	8 - <18	150	300
31 - <41	8 - <18	185	370
41 - <51	8 - <18	220	440
51 - <61	8 - <18	260	520
61 - <71	8 - <18	300	600
71 - <81	8 - <18	300	600
>81	10 - <18	300	600

Kerta-annokset, joita varten on yhdistettävä useita kapseleita:

300 mg: kaksi 150 mg:n kapselia tai neljä 75 mg:n kapselia

260 mg: yksi 110 mg:n kapseli ja yksi 150 mg:n kapseli tai
yksi 110 mg:n kapseli ja kaksi 75 mg:n kapselia

220 mg: kaksi 110 mg:n kapselia

185 mg: yksi 75 mg:n kapseli ja yksi 110 mg:n kapseli

150 mg: yksi 150 mg:n kapseli tai kaksi 75 mg:n kapselia

Alle 8-vuotiaiden pediatrien potilaiden tai vanhempien potilaiden, joilla on nielemisvaikeuksia tai jotka eivät osaa niellä, hoitoon on saatavilla muita ikään sopivia annosmuotoja, kuten:

- päällystetyt rakeet, joita voidaan käyttää alle 12-vuotiaille lapsille heti, kun lapsi pystyy nielemään pehmeää ruokaa
- jauhe ja liuotin oraaliin varten, joita tulisi käyttää vain alle 1-vuotiaille lapsille.

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Munuaisten toiminnan arviointi

- Ennen dabigatraanieteksilahoidon aloittamista munuaistoiminta määritetään arvioimalla glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) Schwartzin kaavalla (kreatiniinipitoisuuden määrittämiseen käytettävä menetelmä on tarkistettava paikallisesta laboratorion).
• Dabigatraanieteksilahoidon käyttö on vasta-aiheista pediatriassa potilailla, joiden eGFR-arvo on $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ks. kohta Vasta-aiheet).
• Potilaita, joiden eGFR-arvo on $\geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pitää hoitaa sopivilla, yllä mainitun taulukon mukaisilla annoksilla (ks taulukko 1).

Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilahoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisestä dabigatraanieteksilahoidon annoksesta on kulunut 12 tuntia.

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilahoidoon

Parenteraalinen antikoagulaatiohoito pitää lopettaa ja dabigatraanieteksilahoidon aloittaa 0–2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava suunniteltu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon lopettamisen yhteydessä (esim. laskimoon annettava fraktoimaton hepariini, UFH).

Dabigatraanieteksilahoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidoon (VKA)

Potilaiden tulee aloittaa K-vitamiiniantagonistihoidon 3 päivää ennen dabigatraanieteksilahoidon lopettamista.

Koska dabigatraanieteksilahoidon voi vaikuttaa INR-arvoon (International Normalised Ratio), INR-testaus kuvastaa K-vitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun dabigatraanieteksilahoidon lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi päivää. Siihen asti INR-arvoja pitää tulkita varoen.

K-vitamiiniantagonistihoidon (VKA) vaihtaminen dabigatraanieteksilahoidoon

K-vitamiiniantagonistihoidon lopetetaan. Dabigatraanieteksilahoidon voidaan aloittaa, kun INR-arvo on $< 2,0$.

Antotapa

Dabigatraanieteksilaattikapselit 75 mg, 110 mg, 150 mg

Dabigatraanieteksilaattikapselit otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Kapselit pitää niellä kokonaisena lasillisen vettä kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu.
- Kapselia ei saa rikkoa, pureskella eikä avata, koska avaaminen voi lisätä verenvuotoriskiä.

Erityiset potilasryhmät, joilla on kohonnut verenvuotoriski

Potilaita, joilla on kohonnut verenvuotoriski (ks taulukko 2), tulee seurata tarkkaan verenvuodon tai anemian merkkien varalta erityisesti, jos potilaalla on useampia riskitekijöitä. Jos hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvot pienenevät tai verenpaine alenee ilman selvää syytä, verenvuodon lähde on selvitettävä. Kliinisesti merkittävän verenvuodon yhteydessä hoito on keskeytettävä. Ks lisätietoja kohdasta "Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta".

Spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabi) tehoa ja turvallisuutta lapsipotilaiden ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Dabigatraani poistuu hemodialyysissa.

Taulukko 2: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä

Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<ul style="list-style-type: none">• Voimakkaat P-gp:n estäjät (ks kohta Vasta-aiheet)• Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori)
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	<ul style="list-style-type: none">• Asetyyylisalisyylihappo ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli• NSAID†• SSRI-lääkkeet ja SNRI-lääkkeet†• Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none">• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt• Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt• Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti• Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma• Bakteerlendokardiitti

† NSAID: ei-steroidaaliset anti-inflammatoriset lääkkeet; SSRI: selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät; SNRI: serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät.

Perioperatiivinen hoito

Leikkaukset ja toimenpiteet

Verenvuotoriski on suurentunut, jos dabigatraanieteksilaattia käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanieteksilaattihoidon tauottamista.

Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tämä on otettava huomioon ennen toimenpiteitä.

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

Dabigatraanieteksilaattihoito on tilapäisesti tauotettava. Dabigatraani poistuu hemodialysissa. Dabigatraanihoidon kumoaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille.

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

Dabigatraanieteksilaattihoito on tilapäisesti tauotettava. Mikäli mahdollista, leikkausta/toimenpidettä viivytetään siihen saakka, kunnes viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 12 tuntia. Jos leikkausta ei voida viivyttaa, verenvuotoriski saattaa suurentua. Verenvuotoriskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään.

Elektiiviset leikkaukset

Jos mahdollista, dabigatraanieteksilaattihoito on tauotettava vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Korkeamman verenvuotoriskin potilailla tai merkittävän leikkauksen yhteydessä, kun vaaditaan täydellistä hemostaasia, pitää harkita dabigatraanieteksilaattihoidon keskeyttämistä 2–4 vuorokautta ennen leikkausta.

Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä lapsilla ja nuorilla:

Munuaistoiminta (eGFR, ml/min/1,73 m ²)	Dabigatraanin tauottaminen ennen elektiivistä leikkausta
>80	24 tuntia ennen
50 – 80	2 vrk ennen
<50	Näitä potilaita ei ole tutkittu (ks. kohta Vasta-aiheet)

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

Spinaali- tai epiduraalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatraanieteksilaattiannos 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 tulkita

Hoito dabigatraanieteksilaatilla ei vaadi rutiininomaista seurantaa^{3,4}

Dabigatraanihoidon antikoagulaatiovasteen mittaaminen saattaa auttaa havaitsemaan liian suuren dabigatraanialtistuksen, jos potilaalla on muita riskitekijöitä.

- INR-testi (International Normalised Ratio) on epäluotettava dabigatraanieteksilaattia käytävillä potilailla ja vääriä positiivisia INR-arvojen kohoamisia on raportoitu. Siksi INR-testejä ei pidä tehdä.
- Laimennettu trombiiniaika- (diluted thrombin time, dTT), ekariini-aktivoitu hyytymisaika- (ecarin clotting time, ECT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaikatesti (APTT) voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta tuloksia on tulkittava varoen testien välisen vaihtelun takia.

Ajankohta: Hyytymistä mittaavat kokeet ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajankohdasta suhteessa viimeisimmän lääkeannoksen otosta kuluneeseen aikaan. Kaksi tuntia dabigatraanieteksilaatin oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin vastaavan lääkeannoksen oton jälkeen 10-16 tuntia myöhemmin otettu verinäyte (alhaisin pitoisuus).

Yliannostus^{2,3}

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanieteksilaattihoidon keskeyttämistä. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävää diureesia. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten se voidaan dialysoida; kliinisistä tutkimuksista on vain vähän kliinistä kokemusta, joka osoittaisi tämän menettelyn hyödyllisyyden. Suositeltua suuremmat dabigatraanieteksilaattiannokset voivat johtaa verenvuotoihin. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on dabigatraanieteksilaattihoito keskeytettävä ja verenvuodon lähde selvitettävä (ks. kohta Verenvuotokomplikaatioiden hallinta).

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta^{1,2,5}

Spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabi) tehoa ja turvallisuutta pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Dabigatraani poistuu hemodialysissä.

Kliinisestä tilanteesta riippuen voidaan toteuttaa sopiva tukihoido, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen.

Potilaskortti ja potilaan neuvonta

Turvallista käyttöä koskeva potilaskortti tulee dabigatraanieteksilaattipakkauksessa. Potilasta tai lapsipotilaan huoltajaa on ohjeistettava pitämään potilaskortti aina mukana ja esittämään se hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille. Potilaskortista tulee keskustella potilaan tai lapsipotilaan huoltajan kanssa. Potilasta on neuvottava lääkkeen säännöllisen käytön tärkeydestä, verenvuodon merkeistä sekä siitä, milloin on otettava yhteyttä lääkäriin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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	STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike PL 1310, 00101 Helsinki stada@stada.fi
---	---

Viitteet

1. Valmisteyhteenvedo: Dabigatran etexilate STADA Nordic 75 mg, 110 mg, 150 mg & Dabigatran etexilate STADA 75 mg, 110 mg, 150 mg
2. van Ryn J et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127
3. Liesenfeld KH et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 527–537
4. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303
5. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373: 511–20

Lisätietoja yrityksestä (ks valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste).