

Dabigatran etexilate Krka (dabigatraanieteksilaatti)

LÄÄKKEEN MÄÄRÄÄJÄN OPAS **pediatriseen käyttöön**

Tässä oppaassa annetaan suosituksia dabigatraanieteksilaatin käytöstä lapsille verenvuotoriskin vähentämiseksi

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

Tämä lääkkeen määrääjän opas ei korvaa dabigatraanieteksilaatin valmisteyhteenvetoa.

DABIGATRAANIN POTILASKORTTI JA NEUVONTA

Potilaasi saa potilaskortin dabigatraanipakkauksen mukana. Potilasta tai lapsipotilasta hoitavaa henkilöä on ohjeistettava pitämään potilaskortti aina mukanaan ja esittämään se potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille. Potilasta tai lapsipotilasta hoitavaa henkilöä on neuvotava lääkkeen säännöllisen käytön tärkeydestä, verenvuodon merkeistä sekä siitä, milloin hänen on otettava yhteyttä lääkäriin.

KÄYTTÖAIHEET

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriksille potilaille vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin.

VASTA-AIHEET

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m²
- 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 aivojen sisäiset 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 antikoagulaatiohoidon vaihtaminen tai fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri.
- 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 kiinteäannosmainen yhdistelmä
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä

ANNOSTUS 75 mg, 110 mg, 150 mg kapselit

Kapseleita voidaan käyttää vähintään 8-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina.

Dabigatraanieteksilakapselien suositusannos perustuu potilaan painoon ja ikään taulukon 1 mukaisesti. Annosta pitää muuttaa painon ja iän mukaan hoidon jatkuessa. Suositusannosta ei voida antaa niille painon ja iän yhdistelmille, joita annostaulukossa ei mainita.

Taulukko 1. Dabigatraanieteksilakapselien kerta-annokset ja kokonaisvuorokausiannokset milligrammoina (mg) potilaan painon (kg) ja iän (vuosina) mukaan

Painon / 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

Painon / iän yhdistelmät		Kerta-annos (mg)	Kokonaisvuorokausi-annos (mg)
Paino (kg)	Ikä vuosina		
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, jotka vaativat useampien kapselien yhdistelmiä:

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

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

SUOSITUS MUNUAISTOIMINNAN MITTAAMISELLE

- Ennen dabigatraanieteksilahoidon aloittamista glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) tulee arvioida Schwartzin kaavalla (kreatiniiniarvon määrittämismenetelmä tulee tarkistaa paikallisesta laboratorion).
- Dabigatraanieteksilahoidon käyttö on vasta-aiheista pediatriassa potilailla, joiden eGFR-arvo on < 50 ml/min/1,73 m² (ks. kohta "Vasta-aiheet").
- Potilaita, joiden eGFR-arvo on ≥ 50 ml/min/1,73 m², pitää hoitaa annostelutaulukoiden mukaisilla annoksilla (ks. annostelutaulukot).

HOIDON VAIHTAMINEN

Dabigatraanieteksilahoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

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

Parenteraalisen antikoagulanttihoitoon vaihtaminen dabigatraanieteksilahoidon

Parenteraalinen antikoagulanttihoito pitää lopettaa ja dabigatraanieteksilahoidon 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).

Dabigatraanieteksilahoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidon

K-vitamiiniantagonisti aloitetaan 3 päivää ennen dabigatraanieteksilahoidon lopettamista.

Potilaita, joiden eGFR on < 50 ml/min/1,73 m² ei ole tutkittu.

Suosituksena K-vitamiiniantagonistihoidon vaihtamisesta ei voida antaa.

Koska dabigatraanieteksilahoidon voi vaikuttaa INR-arvoon, 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 vaihtaminen dabigatraanieteksilahoidon

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

Antotapa

Dabigatraanieteksilaatti 75 mg, 110 mg, 150 mg kapselit

Lääke otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Kapselit niellään kokonaisuena 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 2) tarvitsevat tarkkaa seurantaan 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. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä. Katso lisätietoa kohdasta ”Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta”.

Spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabi) tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriassa potilailla. Dabigatraani poistuu hemodialyysissä. Aikuispotilaille muita mahdollisia vaihtoehtoja ovat tuore kokoveri tai jääplasma, hyytymistekijäkonsentraatit (aktivoitunut tai ei-aktivoitunut), rekombinantti hyytymistekijä VIIa tai verihiutaletiivisteet.

Taulukko 2: Riskitekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä	
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	• Voimakkaat P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjät (ks. kohta ”Vastaaiheet”) • Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori) • Samanaikaista käyttöä P-gp:n estäjien kanssa ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, mutta se saattaa suurentaa verenvuotoriskiä

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	• 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 lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakteriendokardiitti

PERIOPERATIIVINEN HOITO

Leikkaukset ja toimenpiteet

Verenvuotoriski on suurentunut, jos dabigatraanieteksilaattia käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanieteksilaatin tauottamista. Dabigatraanieteksilaatin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tämä on otettava huomioon ennen kaikkia toimenpiteitä.

Hätäleikkaukset/kiireelliset toimenpiteet

Dabigatraanieteksilaatti on tilapäisesti tauotettava. Dabigatraani poistuu hemodialyysissä. Dabigatraanieteksilaattihoidon tauottaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille.

Subakuutit leikkaukset ja toimenpiteet

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

Elektiiviset leikkaukset

Jos mahdollista, dabigatraanieteksilaatti on tauotettava vähintään 24
tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Pediatristen potilai-
den hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimen-
piteitä:

Munuaistoiminta (eGFR, ml/min/1,73m 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 traumaat-
tisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkä-
aikaisen 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.

HYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA

Dabigatraanieteksilaattihoito ei edellytä rutiininomaista laboratorioseu-
rantaa. Epäiltäessä yliannostusta, tai kun dabigatraanieteksilaatilla hoi-

dettu potilas saapuu ensiapuun, antikoagulaatiiovasteen arvioiminen voi
olla suositeltavaa.

- INR-testi on epäluotettava dabigatraanieteksilaattia käyttävillä potilailla ja
väärä positiivisia INR-arvojen kohoamisia on raportoitu. Siksi INR-testejä
ei pidä tehdä.
- Antikoagulanttiaktiivisuuden testit, kuten trombiiniaika (TT), ekariini-ak-
tivoitu hyytymisaika (ECT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika
(aPTT), ovat käytettävissä liiallisen dabigatraanieteksilaatin aktiivisuuden
havaitsemiseksi.
- Dabigatraanieteksilaattiin liittyvää antikoagulaatiota voidaan arvioida
ECT:llä tai TT:llä. Koska trombiiniaika (TT) on hyvin herkkä dabigatraa-
nieteksilaatille, pediatrialle potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa
antikoagulanttivaikutusta on arvioitu laimennetulla trombiiniajalla (dTT).
Tämä on myös suositeltava menetelmä.
- Jännöspitoisuuksien yhteydessä pediatrialle potilaille mitattuja hyyty-
miskokeiden raja-arvoja, jotka saattavat liittyä suurentuneeseen veren-
vuotoriskiin, ei tunneta.

Näytteenoton ajankohta: Hyytymistä mittaavat kokeet ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajankohdasta suhteessa viimei-
simmän lääkeannoksen otosta kuluneeseen aikaan. Kaksi tuntia dabigatraanieteksilaatin oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu
verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin 10–16 tuntia vastaavan lääkeannoksen oton
jälkeen otettu verinäyte (jännöspitoisuus).

YLIANNOSTUS

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanieteksilaatin keskeyttä-
mistä. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpi-
dettävä riittävää diureesia. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin
proteiineihin, joten se voidaan dialysoida. Kliinisistä tutkimuksista, jotka
osoittaisivat tämän menetelmän hyödyllisyyden, on vain rajoitetusti ko-
kemusta aikuisilla. Dabigatraanin yliannostus voi johtaa verenvuotoon.
Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on hoito keskeytettävä ja veren-
vuodon lähde selvitettävä (ks. kohta ”Verenvuotokomplikaatioiden hallin-
ta”). Sopivia tukitoimia kuten aktiivihiihien antoa voidaan harkita vähentä-
mään dabigatraanin imeytymistä.

VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA

Spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabi) tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriisilla potilailla. Dabigatraani poistuu hemodialyysissa. Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoito, kuten kirurginen hemos- taasi tai veritilavuuden korjaaminen, on toteutettava.

EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmis- teen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyö- ty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraaval- le taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Haittavaikutuksista voi ilmoittaa myös suoraan myyntiluvan haltijan paikalliselle edustajalle:

KRKA Finland Oy
Puhelinnumero: 020 754 5330
S-posti: pharmacovigilance.fi@krka.biz

LISÄTIETOJA

Koulutuspakkauksen materiaalien lisätilauksia varten tai jos sinulla on ky- symyksiä tämän lääkkeen käytöstä, ota yhteyttä seuraavaan tahoon:

KRKA Finland Oy
Puhelinnumero: 020 754 5330
S-posti: info.fi@krka.biz



KRKA Finland Oy, Puh: 020 754 5330, s-posti: pharmacovigilance.fi@krka.biz