

Dabigatran etexilate Glenmark – Lääkkeen määräjän opas

Teksti perustuu Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen valmisteyhteenvetoon. Tarkemmat tiedot on esitetty valmistetiedoissa, jotka ovat saatavilla kokonaisuudessaan osoitteessa www.fimea.fi.

Nämä ohjeet koskevat seuraavia käyttöaiheita:

- laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla alkaen 8-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin

Tässä oppaassa annetaan dabigatranieteksilaatin käyttöä koskevia ohjeita verenvuotoriskin minimoimiseksi. Oppaassa käsitellään seuraavia seikkoja:

- Käyttöaiheet
- Vasta-aiheet
- Toimintaohjeet toimenpiteiden yhteydessä
- Annostus
- Erityisryhmät, joissa verenvuotoriski saattaa olla suurentunut
- Hyytymiskokeet ja tulosten tulkinta
- Yliannostus
- Toimintaohjeet verenvuotokomplikaatioiden varalta
- Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen potilaskortti ja valmistetta koskeva neuvonta

Tämä lääkkeen määrääjän opas ei korvaa valmisteyhteen vetoa, joka on saatavilla osoitteesta <https://www.fimea.fi>.

1. POTILASKORTTI JA NEUVONTA

Dabigatranieteksilatein pakkauksessa on mukana potilaskortti. Potilasta on kehoitettava pitämään potilaskorttia aina mukanaan ja näyttämään kortti kaikkien terveydenhuoltokontaktien yhteydessä. Potilaalle on kerrottava, että on tärkeää toteuttaa hoito lääkemääräyksen mukaisesti, sekä annettava tietoa verenvuotoon viittaavista oireista ja merkeistä sekä tilanteista, joissa on otettava yhteys terveydenhuoltoon.

2. KÄYTTÖAIHEET¹⁻³

- Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla alkaen 8-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin

3. VASTA-AIHEET¹⁻³

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² pediatriisilla potilailla
- Jatkuva kliinisesti merkityksellinen 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 suonikohjut
 - 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 antikoagulaatiohoidon vaihtaminen, fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuskaskimo- tai valtimokatetri tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinäen vuoksi tehtävän katetriablaation aikana.
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla oletetaan 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

4. ANNOSTUS¹⁻³

Suosittelun vuorokausiannos – pediatriiset potilaat

Dabigatran etexilate Glenmark -valmistetta voidaan käyttää seuraavan annostustaulukon mukaisesti vähintään 8-vuotiaille lapsille, jotka pystyvät nielemään kapselit. Annostustaulukossa esitetään kerta-annokset, jotka annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

Hoidon kesto

Käyttöaihe	Hoidon kesto
Laskimotromboembolia (pediatrisilla potilailla)	Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvion perusteella.

Suosituksien munuaisten toiminnan arvioinnista

- Pediatristen potilaiden kohdalla ennen dabigatraanieteksilaattihoidon aloittamista glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) tulee arvioida Schwartzin kaavalla (kreatiniinin mittaukseen käytettävä menetelmä on tarkistettava paikalliselta laboratoriolta).
- Dabigatraanieteksilaattihoidon on vasta-aiheista pediatrialle potilaille, 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 edellä olevan annostustaulukon mukaisilla annoksilla (ks. annostusohjeet).

HOIDON VAIHTAMINEN

Dabigatran etexilate Glenmark -hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulaatiohoitoon

Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta, kun viimeisestä Dabigatran etexilate Glenmark -annoksesta on kulunut 12 tuntia.

- Viimeinen Dabigatran etexilate Glenmark -annos →
- Odota 12 tuntia →
- Aloita parenteraalinen antikoagulaatiohoito ja lopeta Dabigatran etexilate Glenmark -hoito

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen Dabigatran etexilate Glenmark -hoitoon

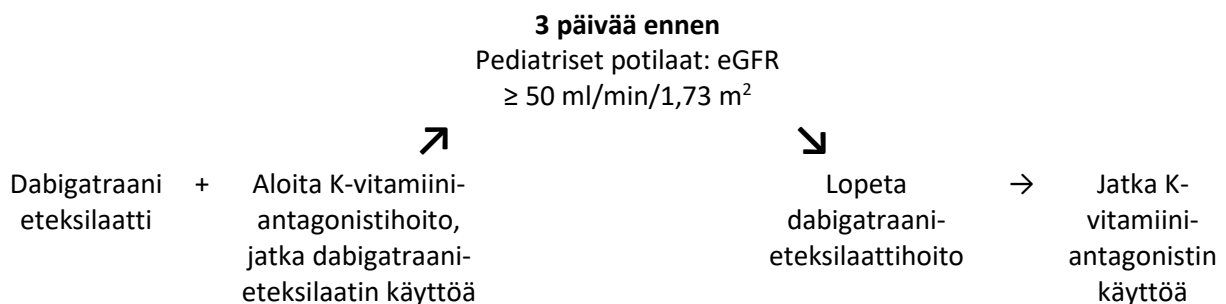
Parenteraalinen antikoagulaatiohoito pitää lopettaa ja dabigatraanieteksilaattihoito aloittaa 0–2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava annos olisi ollut määrä antaa tai yhtäjaksoisen hoidon (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini) lopettamisen yhteydessä.

- Aiempi parenteraalinen antikoagulaatiohoito →
- Aloita Dabigatran etexilate Glenmark -hoito 0–2 tuntia ennen kuin parenteraalisen antikoagulaatiohoidon seuraava annos pitäisi antaa →
- Jätä parenteraalisen antikoagulaatiohoidon seuraava annos antamatta

Dabigatran etexilate Glenmark -hoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidon

Valitse K-vitamiiniantagonistihoidon aloitusajankohta seuraavasti:

- Peditriset potilaat: $\geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: aloita K-vitamiiniantagonistihoido 3 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoiton lopettamista.



Koska dabigatraanieteksilaatti voi vaikuttaa INR-arvoon, INR kuvastaa K-vitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun dabigatraanieteksilaattihoiton lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi päivää. Siihen asti INR-arvoja pitää tulkita varoen.

K-vitamiiniantagonistin vaihtaminen Dabigatran etexilate Glenmark -hoitoon

K-vitamiiniantagonistihoido lopetetaan. Dabigatraanieteksilaattihoito voidaan aloittaa, kun INR-arvo on $< 2,0$.

- K-vitamiiniantagonisti →
- Lopeta →
- Kun INR on $< 2,0$ →
- Aloita dabigatraanieteksilaatti

Antotapa

Dabigatraanieteksilaatti otetaan suun kautta.

- Dabigatraanieteksilaatti voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Kapselit pitää niellä kokonaisina vesilasillisen kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu.
- Kapselia ei saa murskata eikä pureskella eikä sen sisältämiä rakeita saa poistaa kapselista, koska tämä voi lisätä verenvuotoriskiä.
- Dabigatraanieteksilaatti on säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

5. ERITYISRYHMÄT, JOISSA VERENVUOTORISKI ON SUURENTUNUT¹⁻³

Suurentuneen verenvuotoriskin potilaita (ks. taulukko 1) pitää seurata tarkoin verenvuodon tai anemian merkkien varalta erityisesti, jos potilaalla on useampia riskitekijöitä. Jos hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvot pienenevät tai verenpaine alenee ilman selvää syytä, potilas on tutkittava verenvuodon varalta. Lääkäri valitsee annostuksen yksilöllisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. edellä). Hyytymiskokeilla (ks. kohta Hyytymiskokeet ja tulosten tulkinta) voidaan tunnistaa potilaat, joilla verenvuotoriski on suurentunut liiallisen dabigatraanialtistuksen vuoksi.

Henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä spesifinen vastalääke (idarusitsumabi). Spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabin) tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriassa potilailla. Dabigatraani poistuu hemodialyysissa.

Taulukko 1* Riskitekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä

Farmakodynaamiset ja -kineettiset tekijät	Ikä ≥ 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuutta suurentavat tekijät	<p>Merkittävät tekijät:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aikuispotilaiden kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)• Samanaikainen hoito voimakkailla P-gp:n estäjillä (ks. kohta Vasta-aiheet)• Samanaikainen hoito heikoilla tai kohtalaisilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori)• P-gp:n estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, mutta se saattaa lisätä verenvuotoriskiä. <p>Toissijaiset tekijät:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aikuispotilaiden pieni ruumiinpaino (< 50 kg)
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	<ul style="list-style-type: none">• ASA ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkevalmisteet, kuten klopidogreeli• Tulehduskipulääkkeet• SSRI-lääkkeet tai 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 trombosyyttien toimintahäiriöt• Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti• Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma• Bakteerlendokardiitti

* Erityisryhmät, joiden kohdalla pienennetty annos on tarpeen, ks. kohta Annostus.

† P-gp: P-glykoproteiini.

SSRI: selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä; SNRI: serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä.

6. TOIMINTAOHJEET TOIMENPITEIDEN YHTEYDESSÄ

Leikkaukset ja toimenpiteet

Verenvuotoriski on tavallista suurempi, jos dabigatraanieteksilaattia käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanieteksilaattihoidon tilapäistä keskeyttämistä. Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tämä on otettava huomioon ennen mahdollisten hoitojen aloittamista. Ks. myös kohta Erityisryhmät, joissa verenvuotoriski on suurentunut.

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

Dabigatraanieteksilaattihoito on keskeytettävä tilapäisesti. Kun antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä dabigatraanin spesifinen vastalääke (idarusitsumabi). Dabigatraani poistuu hemodialyysissa.

Dabigatraanin antikoagulaatiovaikutuksen kumoaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille. Dabigatraanieteksilaattihoito voidaan aloittaa uudelleen 24 tuntia idarusitsumabin antamisen jälkeen, jos potilaan kliininen tila on vakaa ja riittävä hemostaasi on saavutettu.

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

Dabigatraanieteksilaattihoito on keskeytettävä tilapäisesti. Mikäli mahdollista, leikkausta/toimenpidettä on viivytettävä siihen saakka, kunnes viimeisestä dabigatraanieteksilaattiannoksesta on kulunut vähintään 12 tuntia. Jos leikkausta ei voida viivyttaa, verenvuotoriski saattaa suurentua.

Verenvuotoriskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään (rytminsiirto, ks. edellä).

Elektiiviset leikkaukset

Jos mahdollista, dabigatraanieteksilaattihoito on keskeytettävä vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Potilaan verenvuotoriskin ollessa tavallista suurempi tai merkittävän leikkauksen yhteydessä, kun vaaditaan täydellistä hemostaasia, pitää harkita dabigatraanieteksilaattihoidon keskeyttämistä 2–4 vuorokautta ennen leikkausta. Taulukoissa 2 ja 3 on yhteenveto hoidon keskeyttämisperiaatteista.

Taulukko 2: Hoidon keskeyttämisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriisille potilaille

Munuaistoiminta (eGFR, ml/min/1,73 m ²)	Dabigatraanieteksilaattihoito on keskeytettävä 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

Tietyt toimenpiteet, esim. spinaalipuudutus, saattavat edellyttää täydellistä hemostaasia. Spinaali- tai epiduraalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatraanieteksilatiansos voidaan antaa vasta vähintään 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti spinaali- tai epiduraalihakematooman neurologisten oireiden ja löydösten varalta.

7. HYYTYMISKOKEET JA TULOSTEN TULKINTA

Dabigatraanieteksilatitahoito ei yleensä vaadi rutiinomaista kliinistä seuranta^{5,6}. Yliannostusepäilyn yhteydessä, kiireellisissä tilanteissa ja ennen leikkausta on arvioitava koagulaatiostatus, jos potilasta hoidetaan dabigatraanieteksilatilla. Saatavilla olevat koemenetelmät on kuvattu alla. Lisätietoa on valmisteyhteenvedossa.

- **INR (International Normalised Ratio)**
INR-testi on epäluotettava dabigatraanieteksilatilla käytävillä potilailla, eikä INR-testejä pidä tehdä.
- **aPTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika)**
aPTT-testi antaa summittaisen tiedon veren hyytymistä estävän vaikutuksen voimakkuudesta, mutta ei sovellu hyytymistä estävän vaikutuksen täsmälliseen kvantifointiin.
- **dTT (laimennettu trombiiniaika), TT (trombiiniaika), ECT (ekariini-aktivoitu hyytymisaika)**
Plasman dabigatraanipitoisuuden ja veren hyytymistä estävän vaikutuksen voimakkuuden välillä on selkeä korrelaatio. Plasman dabigatraanipitoisuuden kvantitatiivista mittaamista varten on kehitetty useita kalibroituja testejä, jotka perustuvat laimennettuun trombiiniaikaan (dTT).. TT- ja ECT-arvot voivat antaa käyttökelpoista tietoa, mutta nämä kokeet eivät ole standardoituja.

Ajankohta: Verinäytteen ottamisen ajankohta suhteessa viimeisen annoksen antoajankohtaan vaikuttaa antikoagulaatiovaikutusta koskeviin arvoihin. Jos verinäyte on otettu 2 tunnin kuluttua dabigatraanieteksilatitahon ottamisesta (~ suurin pitoisuus), kaikkien hyytymiskokeiden tulokset ovat erilaisia (suurempia) kuin jos verinäyte olisi otettu 10–16 tunnin kuluttua saman annoksen ottamisesta (pienin pitoisuus).

8. YLIANNOSTUS¹⁻⁴

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia Dabigatran etexilate Glenmark -hoidon keskeyttämistä. Jos epäillään yliannostusta, hyytymistutkimukset voivat auttaa verenvuotoriskin määrittämisessä. Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanieteksilatitahon keskeyttämistä. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävää diureesia. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten se voidaan dialysoida; kliinisistä tutkimuksista on kuitenkin vain vähän kliinistä kokemusta, joka osoittaisi tämän menettelyn hyödyllisyyden. Dabigatraanieteksilatitahon yliannostus voi johtaa verenvuotoon. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on dabigatraanieteksilatitahoito keskeytettävä ja verenvuodon lähde selvitettävä (ks. kohta Toimintaohjeet verenvuotokomplikaatioiden varalta). Yleisten tukitoimien kuten suun kautta annetun lääkehiilen käyttöä voidaan harkita dabigatraanieteksilatitahon imeytymisen vähentämiseksi.

9. TOIMINTAOHJEET VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN VARALTA^{1-4,11}

Spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabin) tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriassa potilailla. Dabigatraani poistuu hemodialyysissa.

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

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

tai myyntiluvan haltijalle:

info@glenmarkpharma.se

+46 40 35 48 10

10. VIITTEET

1. Dabigatran etexilate Glenmark 75 mg kovat kapselit, valmisteyhteenveto.
2. Dabigatran etexilate Glenmark 110 mg kovat kapselit, valmisteyhteenveto.
3. Dabigatran etexilate Glenmark 150 mg kovat kapselit, valmisteyhteenveto.
4. van Ryn J ym. Thromb Haemost 2010; 103:1116–1127.
5. Liesenfeld K-H ym. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527–537.
6. Stangier J ym. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292–303.
7. Hemoclot[®]-trombiinestäjäkoe (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Ranska). www.clottingtesting.com
8. HemosIL[®]-koe (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Espanja). www.instrumentationlaboratory.com
9. Technoclot[®] DTI Dabigatran -koe (Technoclone GmbH, Wien, Itävalta). www.technoclone.com
10. INNOVANCE[®] DTI -koe (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Saksa). <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
11. Pollack C ym. NEJM 2015; 373:511–20.