

Dabigatran etexilate Teva (dabigatraanieteksilaatti)

LÄÄKKEENMÄÄRÄÄJÄN OPAS käyttöön lapsipotilailla

Tämä opas antaa suosituksia verenvuotoriskin vähentämiseksi käytettäessä Dabigatran etexilate Teva -valmistetta lapsipotilailla

- Käyttöaiheet
- Vasta-aiheet
- Annostus
- Erityispopulasryhmät joilla mahdollisesti suurentunut verenvuotoriski
- Perioperatiivinen hoito
- Hyytymistestit ja niiden tulkinta
- Yliannostus
- Verenvuotokomplikaatioiden hallinta
- Potilaskortti ja neuvonta
- Viitteet

Tämä lääkkeenmääräjänpas ei korvaa Dabigatran etexilate Teva -valmisteyhteenvetoa¹

KÄYTTÖAIHEET



Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy alle 18-vuotiailla lapsipotilailla alkaen siitä, kun lapsi pystyy nielemään soseutettua ruokaa.

VASTA-AIHEET



- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- eGFR < 50 mL/min/1.73m²
- Aktiivinen 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 (fondaparinuuksi jne.)
 - suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne), paitsi erityistilanteissa. Näitä ovat antikoagulanttihoidon vaihtaminen tai fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri
- Maksan toimintahäirio tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavien voimakkaiden P-gp-estäjien kanssa: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksinen yhdistelmä
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä

ANNOSTUS¹

Kun vaihdetaan lääkemuotojen välillä, määrättyä annosta on ehkä muutettava. Lääkemuotoa vastaavassa annostustaulukossa ilmoitettu annos tulee määrätä lapsen painon ja iän perusteella.

Dabigatran etexilate Teva tulisi ottaa kahdesti päivässä, yksi annos aamulla ja yksi annos illalla, suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Annostusvälin tulee olla mahdollisimman lähellä 12 tuntia.

Dabigatran etexilate Teva 75 mg, 110 mg, 150 mg kapselit

Dabigatran etexilate Teva -kapseleita voidaan käyttää 8-vuotiaille tai sitä vanhemmilla lapsilla, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina. Suositeltu annos perustuu potilaan painoon ja ikään taulukon 1 mukaisesti. Annosta tulee säätää painon ja iän mukaan hoidon edetessä. Annostussuosituksia ei voida antaa paino- ja ikäyhdistelmille, joita ei ole mainittu annostustaulukossa.

Taulukko 1: Dabigatran etexilate Teva-kapseleiden päivittäiset kerta- ja kokonaisannokset milligrammoina (mg) painon mukaan kilogrammoina (kg) ja potilaan ikänä vuosina

Paino / ikäyhdistelmät		Kerta-annos mg	Päivittäinen kokonaisannos 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, jotka edellyttävät useamman kuin yhden kapselin yhdistelmiä:

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

260 mg: yksi 110 mg plus yksi 150 mg kapseli tai yksi 110 mg plus kaksi 75 mg kapselia

220 mg: kaksi 110 mg kapselia

185 mg: yksi 75 mg plus yksi 110 mg kapseli

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

Hoidon kesto

Hoidon kesto tulee määritellä yksilöllisesti perustuen hyöty-riskiarvioon.

SUOSITUS MUNUAISTOIMINNAN MITTAAMISELLE



- Ennen dabigatraanihoidon aloittamista glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) tulee arvioida Schwartzin kaavalla (kreatiniiniarvon määritysmenetelmä tulee tarkistaa paikallisesta laboratorion).
- Dabigatranin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joiden eGFR-arvo on $< 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (katso kohta Vasta-aiheet).
- Potilaita, joiden eGFR-arvo on $\geq 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ pitää hoitaa yllä olevan annostelutaulukon mukaisilla annoksilla (katso Taulukko 1).

HOIDON VAIHTAMINEN



Dabigatran etexilate Teva-hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

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

Parenteraalisen antikoagulantin vaihto Dabigatran etexilate Teva -valmisteeseen

Parenteraalinen antikoagulanttihoito pitää lopettaa ja Dabigatran etexilate Teva 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).

Vaihto Dabigatran etexilate Teva -valmisteesta K-vitamiiniantagonistihoidoon (VKA)

Potilaiden tulee aloittaa VKA-hoito kolme päivää ennen Dabigatran etexilate Teva -hoidon lopettamista.

Koska dabigatraani voi vaikuttaa INR-arvoon, INR-testaus kuvastaa K-vitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun Dabigatran etexilate Teva -hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi päivää. Siihen asti INR-arvoja pitää tulkita varoen.

Vaihto K-vitamiiniantagonistihoidosta (VKA) Dabigatran etexilate Teva -valmisteeseen

VKA-hoito lopetetaan. Dabigatran Teva -hoito voidaan aloittaa, kun INR on < 2.0 .

ANTOTAPA



Dabigatran etexilate Teva 75 mg, 110 mg, 150 mg kapselit

Dabigatran etexilate Teva -kapselit otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Dabigatran etexilate Teva -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
- Dabigatran etexilate Teva tulee säilyttää alkuperäisessä pakkauksessa, jotta valmiste on suojassa kosteudelta.

ERITYISPOTILASRYHMÄT JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI



Suurentuneen verenvuotoriskin potilaat (katso 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.

Taulukko 2: Riskitekijät, jotka saattavat lisätä verenvuodon riskiä

Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	• Voimakkaat P-gp[†] -estäjät (katso kohta Vasta-aiheet) • Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori) • Yhteiskäyttöä P-gp:n estäjien kanssa ei ole tutkittu lapsipotilailla, mutta yhteiskäyttö saattaa lisätä verenvuotoriskiä
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	• Asetyylilisäyhappo ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidoogreeli • NSAID:t[†] • SSRI:t tai SNRI:t[†] • Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriö • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti • Viimeaikainen biopsia, merkittävä trauma • Bakteeriendokardiitti

[†] P-gp: P-glykoproteiini; NSAID: Ei-steroidiaaliset tulehduskipulääkkeet; SSRI: Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät; SNRI: serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät.

PERIOPERATIIVINEN HOITO



Leikkaukset ja toimenpiteet

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

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

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet	Dabigatraanihoito on tilapäisesti tauotettava. Dabigatraani poistuu hemodialyysissä. Dabigatraanihoidon tauottaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille.								
Subakuutit leikkaukset tai toimenpiteet	Dabigatraanihoito on tilapäisesti tauotettava. Mikäli mahdollista, leikkausta/toimenpidettä viivytetään siihen saakka, kunnes viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 12 tuntia. Jos leikkausta ei voida viivyttää, verenvuotoriski saattaa suurentua. Verenvuotoriskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään.								
Elektiiviset leikkaukset	Jos mahdollista, dabigatraanihoito on tauotettava vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Potilailla, joilla on suurempi verenvuotoriski tai suuressa leikkauksessa, jossa täydellinen hemostaasi saattaa olla tarpeen, on harkittava dabigatraanieteksilaatin lopettamista 2-4 päivää ennen leikkausta. Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriisilla potilailla: <table><tr><th>Munuaistoiminta (eGFR mL/min/1.73m²)</th><th>Tauota dabigatraani ennen elektiivistä leikkausta</th></tr><tr><td>>80</td><td>24 tuntia ennen</td></tr><tr><td>50 - 80</td><td>2 päivää ennen</td></tr><tr><td><50</td><td>Näitä potilaita ei ole tutkittu (katso kohta Vasta-aiheet).</td></tr></table>	Munuaistoiminta (eGFR mL/min/1.73m ²)	Tauota dabigatraani ennen elektiivistä leikkausta	>80	24 tuntia ennen	50 - 80	2 päivää ennen	<50	Näitä potilaita ei ole tutkittu (katso kohta Vasta-aiheet).
Munuaistoiminta (eGFR mL/min/1.73m ²)	Tauota dabigatraani ennen elektiivistä leikkausta								
>80	24 tuntia ennen								
50 - 80	2 päivää ennen								
<50	Näitä potilaita ei ole tutkittu (katso kohta Vasta-aiheet).								
Spinaalipuudutus/ epiduraalipuudutus/ lumbaalipunktio	Spinaali- tai epiduraalihematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatraaniannos voidaan antaa vasta vähintään 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti spinaali- tai epiduraalihematooman neurologisten merkkien ja oireiden varalta.								

HYYTUMISTESTIT JA NIIDEN TULKINTA



Dabigatran etexilate Teva -hoito ei edellytä rutiininomaista kliinistä seurantaa ^{3,4}.

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

- INR-testi on epäluotettava Dabigatran etexilate Teva-valmistetta käyttävillä potilailla ja väärä positiivisia INR-arvojen kohoamisia on raportoitu. Siksi INR-testejä ei pidä tehdä.
- Laimennettu trombiiniaika (dTT), ekariiniaktivoitu hyytymisaika- (ECT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaikatesti (aPTT) voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta tuloksia on tulkittava varoen testien välisen vaihtelun takia.
- Koagulaatiotestin kynnysarvoja alimmillaan lapsipotilailla, jotka voivat liittyä lisääntyneeseen verenvuotoriskiin, ei tunneta.

Näytteenoton ajankohta: Hyytymistä mittaavat kokeet ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajankohdasta suhteessa viimeisimmän lääkeannoksen otosta kuluneeseen aikaan. Kaksi tuntia Dabigatran etexilate Teva -valmisteen oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin vastaavan lääkeannoksen oton jälkeen 10-16 tuntia myöhemmin otettu verinäyte (Jäännöspitoisuus).

YLIANNOSTUS^{2,3}

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanihoidon keskeyttämistä. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävää diureesia. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten se voidaan dialysoida. Kliinisistä tutkimuksista, jotka osoittaisivat tämän menetelmän hyödyllisyyden, on vain rajoitetusti kokemusta. Dabigatraanin yliannostus voi johtaa verenvuotoon. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on hoito keskeytettävä ja verenvuodon lähde selvitettävä (katso kohta Verenvuotokomplikaatioiden hallinta).

VERENVUOTO-KOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA^{1,2,5}



Spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabi) tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriassa potilailla. Dabigatraani poistuu hemodialyysissä.

Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoito, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen, on toteutettava.

POTILASKORTTI JA NEUVONTA



Potilaasi saa potilaskortin Dabigatran etexilate Teva -pakkauksen mukana. Potilasta tai lapsipotilasta hoitavaa henkilöä on ohjeistettava pitämään potilaskortti aina mukanaan ja esittämään se potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille. Potilaskortti on käytävä läpi potilaan tai lapsipotilasta hoitavan henkilön kanssa.



HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa epäillyistä haittavaikutuksista lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Se mahdollistaa lääkkeen hyöty-riskisuhteen jatkuvan seurannan. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista. Haittavaikutuksista voi ilmoittaa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimeaan: Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA, www.fimea.fi. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan myyntiluvan haltijalle: Teva Finland Oy, Keilaranta 10 E, 02150 Espoo, puh. 020 180 5900, infofinland@tevapharm.com

Viitteet

1. Dabigatran etexilate Teva -valmisteyhteenveto.
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. Pollack C *et al.* *NEJM* 2015; **373**: 511-20