

## **Dabigatran etexilate Sandoz (dabigatraanieteksilaatti)**

### **LÄÄKKEEN MÄÄRÄÄJÄN OPAS PEDIATRISEEN KÄYTTÖÖN**

**Suosituks**et viittaavat ainoastaan seuraavaan käyttöaiheeseen:

- **Laskimotromboemolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisille potilaille vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin.**

Tässä oppaassa annetaan suosituksia dabigatraanin käytöstä verenvuotoriskin vähentämiseksi

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

**Tämä lääkkeen määrääjän opas ei korvaa valmisteyhteenvet**oa.

## Sisällysluettelo

<b>1. POTILASKORTTI JA NEUVONTA .....</b>	<b>3</b>
<b>2. KÄYTTÖAIHEET .....</b>	<b>3</b>
<b>3. VASTA-AIHEET .....</b>	<b>3</b>
<b>4. ANNOSTUS .....</b>	<b>4</b>
<b>5. ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI .....</b>	<b>7</b>
<b>6. PERIOPERATIIVINEN HOITO.....</b>	<b>8</b>
<b>7. HYYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA.....</b>	<b>9</b>
<b>8. YLIANNOSTUS .....</b>	<b>10</b>
<b>9. VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA.....</b>	<b>10</b>
<b>10. EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN.....</b>	<b>10</b>
<b>11. Lähteet.....</b>	<b>11</b>

## 1. POTILASKORTTI JA NEUVONTA

Potilaasi saa potilaskortin Dabigatran etexilate Sandoz -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.

## 2. KÄYTTÖAIHEET<sup>1,2</sup>

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

## 3. VASTA-AIHEET<sup>1-3</sup>


- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pediatriisilla potilailla
- 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)
  - hepariini johdannaiset (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
- 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 kiinteäannoksinen yhdistelmä
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä

#### 4. ANNOSTUS<sup>1-3</sup>

##### Suosittelut päivittäinen annos – PEDIATRISSET POTILAAT

Dabigatran etexilate Sandoz kovia kapsseleita voidaan käyttää 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina seuraavan annostelutaulukon mukaisesti. Annostelutaulukosta näet yksittäiset annokset, jotka annostellaan kahdesti päivässä.

		Ikä vuosissa									
		8 - <9	9 - <10	10 - <11	11 - <12	12 - <13	13 - <14	14 - <15	15 - <16	16 - <17	17 - <18
Paino (kg)	>81			300 mg kaksi 150 mg kapselia <i>tai</i> neljä 75 mg kapselia							
	71 - <81										
	61 - <71										
	51 - <61	260 mg yksi 110 mg + yksi 150 mg kapseli <i>tai</i> yksi 110 mg + kaksi 75 mg kapselia									
	41 - <51	220 mg kaksi 110 mg kapselia									
	31 - <41	185 mg yksi 75 mg + yksi 110 mg kapseli									
	26 - <31	150 mg yksi 150 mg kapseli <i>tai</i> kaksi 75 mg kapselia									
	21 - <26										
	16 - <21	Yksi 110 mg kapseli									
	13 - <16										
11 - <13	Yksi 75 mg kapseli										

 annosteluohjetta ei voida antaa

#### Hoidon kesto

Hoidon kesto tulee määrittää yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

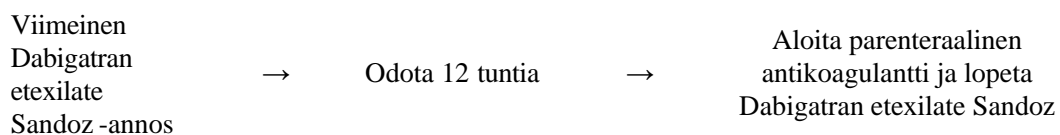
## Suositus munuaistoiminnan mittaamiselle

- Ennen dabigatrahoidon aloittamista pediatriisilla potilailla glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) tulee arvioida Schwartzin kaavalla (kreatiniiniarvon määrittäminen tulee tarkistaa paikallisesta laboratorion).)
- Dabigatrahoidon käyttö on vasta-aiheista pediatriisilla potilailla, joiden eGFR-arvo on < 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (ks. kohta 3. VASTA-AIHEET).
- Potilaat, joiden eGFR-arvo on ≥ 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> tulisi hoitaa annostelutaulukon ohjeiden mukaisesti (ks. annostelutaulukko).

## HOIDON VAIHTAMINEN

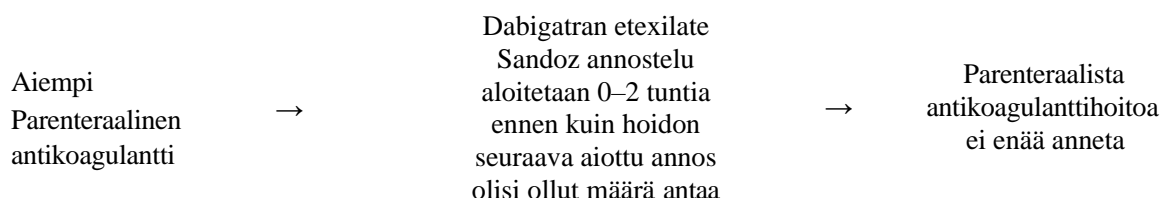
### Dabigatran etexilate Sandoz -hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

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



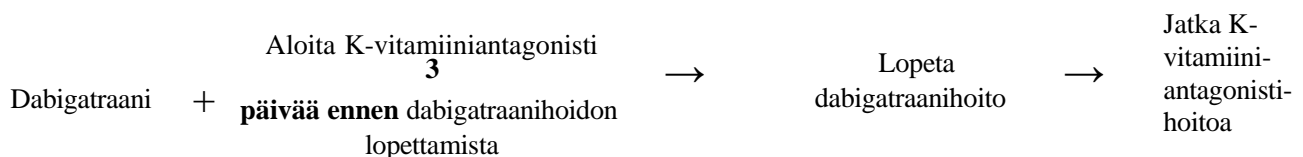
### Parenteraalisen antikoagulanttihoitoon vaihtaminen Dabigatran etexilate Sandoz -hoitoon

Parenteraalinen antikoagulanttihoito pitää lopettaa ja Dabigatran etexilate Sandoz 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)



### Dabigatran etexilate Sandoz -hoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoitoon

K-vitamiiniantagonisti aloitetaan 3 päivää ennen Dabigatran etexilate Sandoz -hoidon lopettamista.



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

### **K-vitamiiniantagonistihoidon vaihtaminen Dabigatran etexilate Sandoz -hoitoon**

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

K-vitamiiniantagonisti → Lopeta → Aloita  
Kun INR < 2,0 dabigatraani

### **Antotapa**

Dabigatran etexilate Sandoz -kapselit otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Dabigatran etexilate Sandoz -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.

## 5. ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI<sup>1-3</sup>

Suurentuneen vuotoriskin potilaat (ks. Taulukko 1) 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. Annosta muutetaan lääkärin harkinnan mukaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. edellä). Laboratoriokokeet (ks. kohta Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta) saattavat auttaa tunnistamaan potilaat, joilla verenvuoden riski on suurentunut liiallisen dabigatraanialtistuksen vuoksi. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Spesifisen vastalääkkeen, idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu pediatriisilla potilailla. Dabigatraani poistuu hemodialyysissa.

**Taulukko 1 Riskitekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä**

Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<ul style="list-style-type: none"><li>• Voimakkaat P-gp:n<sup>†</sup> estäjät (ks. kohta Vasta-aiheet)</li><li>• Samanaikainen hoito heikolla tai keskivahvalla P-gp:n<sup>†</sup> estäjällä (mm. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori)</li><li>• Samanaikaista käyttöä P-gp:n estäjien kanssa ei ole tutkittu lapsipotilailla, mutta se saattaa lisätä verenvuotoriskiä</li></ul>
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asetyyლისისილიჰაპო ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli</li><li>• Epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet (NSAID)</li><li>• SSRI:t tai SNRI:t<sup>#</sup></li><li>• Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia</li></ul>
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none"><li>• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt</li><li>• Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt</li><li>• Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti</li><li>• Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma</li><li>• Bakteriendokardiitti</li></ul>

<sup>†</sup> P-gp: P-glykoproteiini.

<sup>#</sup> SSRI:t: selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät; SNRI:t: selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät.

## 6. PERIOPERATIIVINEN HOITO

### Leikkaukset ja toimenpiteet

Verenvuotoriski on suurentunut, jos dabigatraania käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatrahoidon tauottamista. Dabigatranin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tämä on otettava huomioon ennen mitä tahansa toimenpidettä. Katso myös kohta 'ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI' sivulta 8.

### Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

Dabigatranahoito on tauotettava. Dabigatranin poistuu hemodialysissä.

Dabigatrahoidon tauottaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille.

### Subakuutit leikkaukset ja toimenpiteet

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

### Elektiiviset leikkaukset

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

**Taulukko 2:** Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriisilla potilailla:

Munuaistoiminta (eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dabigatranin 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

Toimenpiteet kuten spinaalipuudutus saattavat vaatia täydellistä hemostaattista toimintaa. Spinaali- tai epiduraalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatraniansiö



voidaan antaa vasta vähintään 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti spinaali- tai epiduraalihakematooman neurologisten merkkien ja oireiden varalta.

## 7. HYYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA

Dabigatraanihoito ei edellytä rutiininomaista antikoagulanttiseurantaa<sup>5,6</sup>. Tietyissä tilanteissa voi olla suositeltavaa mitata antikoagulaatiovastetta, kuten yliannostusepäilyissä, dabigatraanipotilaan saapessa päivystykseen tai ennen leikkausta. Käytettävät testit on kuvattu alla. Lisätietoja varten kts.

Valmisteyhteenveto.

- **International Normalised Ratio (INR)**

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

- **Laimennettu trombiiniaika (dTT), ekariini-aktivoitu hyytymisaika (ECT), aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaikatesti (APTT)**

Laimennettu trombiiniaika- (dTT) ja ekariini-aktivoitu hyytymisaika- (ECT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaikatesti (APTT) voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta tuloksia on tulkittava varoen testien välisen vaihtelun takia.

**Näytteenoton ajankohta:** Hyytymistä mittaavat kokeet ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajankohdasta suhteessa viimeisimmän lääkeannoksen otosta kuluneeseen aikaan. Kaksi tuntia dabigatraanin oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin vastaavan lääkeannoksen oton jälkeen 10–16 tuntia myöhemmin otetuttu verinäyte (jäännöspitoisuus).

## 8. YLIANNOSTUS<sup>1-4</sup>

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

## 9. VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA<sup>1-4</sup>

Spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabi) tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu lapsilla. Dabigatraani poistuu hemodialyysissä.

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

## 10. EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

Voit ilmoittaa haittatapahtumista myös suoraan myyntiluvan haltijalle:

<https://pvi1j.solutions.iqvia.com/pvi-web/>  
tai  
[adverse.event.finland@sandoz.com](mailto:adverse.event.finland@sandoz.com)

## 11. Lähteet

1. Dabigatran etexilate Sandoz 150 mg kovat kapselit; Valmisteyhteenveto
2. Dabigatran etexilate Sandoz 110 mg kovat kapselit; Valmisteyhteenveto
3. Dabigatran etexilate Sandoz 75 mg kovat kapselit; Valmisteyhteenveto
4. van Ryn J et al. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116–1127.
5. Liesenfeld K-H et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537.
6. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303.