

# PEDIATRISTA KÄYTTÖÄ KOSKEVA LÄÄKKEENMÄÄRÄJÄN OPAS

## Dabigatran etexilate Orion

(dabigatraanieteksilaatti)

Tässä oppaassa annetaan suosituksia Dabigatran etexilate Orion valmisteen käytöstä pediatriisessa potilasryhmässä verenvuotoriskin minimoimiseksi

- Käyttöaihe
- Vasta-aiheet
- Annostus
- Erityisryhmät, joilla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski
- Perioperatiivinen hoito
- Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta
- Yliannostus
- Verenvuotokomplikaatioiden hallinta
- Dabigatran etexilate Orion -potilaskortti ja potilaiden neuvonta

## SISÄLLYSLUETTELO

KÄYTTÖAIHE .....	3
VASTA-AIHEET .....	3
ANNOSTUS <sup>1</sup> .....	4
ERITYISRYHMÄT, JOILLA SAATTAO OLLA SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI .....	7
PERIOPERATIIVINEN HOITO .....	8
HYYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA .....	9
YLIANNOSTUS <sup>2,3</sup> .....	9
VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA <sup>1,2,5</sup> .....	10
DABIGATRAN ETEXILATE ORION -POTILASKORTTI JA POTILAIIDEN NEUVONTA .....	11

## KÄYTTÖAIHE

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

## VASTA-AIHEET

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pediatriisilla potilailla
- Aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Näitä 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 laskimolaajentumat
  - valtimo-laskimoepämuodostumat
  - aneurysmat tai merkittävät selkärangan tai aivojensisäiset verisuonipoikkeamat
- Samanaikainen hoito millä tahansa muulla antikoagulantilla, esim. jollakin seuraavista:
  - fraktioimaton hepariini
  - pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini jne.)
  - hepariinijohdannaiset (fondaparinuuksi jne.)
  - suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne.) erityistilanteita lukuun ottamatta. Erityistilanteita ovat siirtyminen toiseen antikoagulanttihoitoon, fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina keskuslaskimo tai valtimokatetrin auki pitämiseksi ja 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
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoäppä.

### Dabigatran etexilate Orion 75 mg, 110 mg ja 150 mg kapselit

Dabigatran etexilate Orion -kapseleita voidaan käyttää 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina. Kapselit otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, yksi annos aamulla ja yksi illalla. Annokset otetaan joka päivä suunnitteen samaan aikaan. Annosvälin on oltava mahdollisimman lähellä 12 tuntia. Alla olevassa annoskaaviossa on esitetty kahdesti vuorokaudessa annettavat kerta-annokset iän ja painon yhdistelmän mukaan

Alle 12-vuotiaille lapsille, joilla on vaikeuksia niellä kapseleita kokonaisina, käytetään muita dabigatraanieteksiläattia sisältäviä lääkemuotoja tai -valmisteita.

Paino (kg)	Ikä (vuotta)								
	8- < 9	9- < 10	10- < 11	11- < 12	12- < 13	13- < 14	14- < 15	15- < 16	16- < 17
> 81	<b>300 mg</b> eli kaksi 150 mg:n kapselia tai neljä 75 mg:n kapselia								
71- < 81									
61- < 71									
51- < 61	<b>260 mg</b> eli yksi 110 mg:n kapseli ja yksi 150 mg:n kapseli tai yksi 110 mg:n kapseli ja kaksi 75 mg:n kapselia								
41- < 51	<b>220 mg</b> eli kaksi 110 mg:n kapselia								
31- < 41	<b>185 mg</b> eli yksi 75 mg:n kapseli ja yksi 110 mg:n kapseli								
26- < 31	<b>150 mg</b> eli yksi 150 mg:n kapseli tai kaksi 75 mg:n kapselia								
21- < 26									
16- < 21	yksi <b>110 mg:n</b> kapseli								
13- < 16	yksi <b>110 mg:n</b> kapseli								
11- < 13	yksi <b>75 mg:n</b> kapseli								

■ Annossuosituksista ei voida antaa

### HOIDON KESTO

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskinarvioinnin perusteella.

### MUNUAISTOIMINNAN MITTAUSSUOSITUS

- Glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on arvioitava Schwartzin kaavalla ennen Dabigatran etexilate Orion -hoidon aloittamista (määrittäminen tarkastettava paikallisesta laboratorion).
- Dabigatran etexilate Orion -valmisteen käyttö on vasta-aiheista pediatrialle potilaille, joiden eGFR arvo on < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta "Vasta-aiheet").
- Potilaita, joiden eGFR arvo on ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hoidetaan annoskaaviossa esitetyillä, painon ja iän yhdistelmän mukaisilla annoksilla (ks. annoskaavio).

### SIIRTYMINEN HOIDOSTA TOISEEN

#### Siirtyminen dabigatraanista parenteraaliseen antikoagulanttiin

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



Viimeinen dabigatraaniannos



12 tunnin väli



Aloitetaan parenteraalinen antikoagulantti ja lopetetaan dabigatraanihoito

#### Siirtyminen parenteraalisesta antikoagulantista dabigatraaniin

- Parenteraalinen antikoagulanttihoito lopetetaan. Dabigatraanihoito aloitetaan 0-2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava annos olisi ollut määrä antaa tai samaan aikaan kun lopetetaan jatkuva hoito (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini).



Aiempi parenteraalinen antikoagulantti



Dabigatraanihoito aloitetaan 0-2 tuntia ennen kuin seuraava annos injisoitavaa antikoagulanttia olisi määrä antaa



Parenteraalista antikoagulanttia ei enää anneta

## Siirtyminen Dabigatran etexilate Orion -hoidosta K-vitamiiniantagonistiin

- Jos potilaan eGRF on  $\geq 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, K-vitamiiniantagonistin anto aloitetaan 3 vrk ennen dabigatranihoidon lopettamista.
- Potilaita, joiden eGRF on  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ei ole tutkittu. Suositusta K-vitamiiniantagonistihoitoon siirtymisestä ei voida antaa.



Koska Dabigatran etexilate Orion voi vaikuttaa INR-arvoon, INR-testaus kuvastaa K-vitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun Dabigatran etexilate Orion -hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 2 vrk. Siihen asti INR-arvojen tulkinnassa on noudatettava varovaisuutta.

## K-vitamiiniantagonistista Dabigatran etexilate Orion -hoitoon

- K-vitamiiniantagonistihoito lopetetaan. Dabigatran etexilate Orion -hoito voidaan aloittaa, kun INR-arvo on  $< 2,0$ .



## ANTOTAPA

### Dabigatran etexilate Orion otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjän mahaan. Dabigatran etexilate Orion -kapselit niellään kokonaisina vesilasillisen kera. Näin helpotetaan kapselien kulkeutumista mahaan.
- Kapseleita ei saa pilkkoa eikä pureskella eikä kapselin sisältämiä rakeita saa poistaa kapselista, sillä verenvuotoriski voi suurentua.



## ERITYISRYHMÄT, JOILLA SAATTAA OLLA SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI

Suurentuneen verenvuotoriskin potilaita (ks. taulukko 1) on seurattava tarkoin verenvuodon tai anemian oireiden tai löydösten varalta etenkin, jos potilaalla on useita riskitekijöitä. Jos hemoglobiini ja/tai hematokriittiarvot pienenevät tai verenpaine laskee ilman selvää syytä, potilas on tutkittava verenvuodon varalta. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä. Lisätiedot, ks. kohta "Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta".

### TAULUKKO 1\*: Verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät

Plasman dabigatranipitoisuuksia suurentavat tekijät	<ul style="list-style-type: none"><li>• Samanaikainen hoito voimakkaalla P-gp:n<sup>†</sup> estäjällä (ks. kohta "Vasta-aiheet")</li><li>• Samanaikainen hoito heikolla tai keskivahvalla P-gp:n estäjällä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini tai tikagrelori)</li><li>• Dabigatranin ja P-gp:n estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, mutta se saattaa suurentaa verenvuotoriskiä</li></ul>
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asetyyლისისუილიჰაპო ja muut aggregaation estäjät, kuten klopidogreeli</li><li>• Tulehduskipulääkkeet</li><li>• SSRI tai SNRI lääkkeet<sup>†</sup></li><li>• Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia</li></ul>
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy erityinen 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; SSRI: selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä; SNRI: serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä.



## PERIOPERATIIVINEN HOITO

### LEIKKAUKSET JA INTERVENTIOT

Verenvuotoriski on suurentunut, jos Dabigatran etexilate Orion -valmistetta käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää Dabigatran etexilate Orion -hoidon tauottamista.

Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Tämä on otettava huomioon ennen mahdollisia toimenpiteitä.

### HÄTÄLEIKKAUKSET JA KIIREELLISET TOIMENPITEET

Dabigatran etexilate Orion -hoito on tauotettava. Hemodialyysillä voidaan poistaa dabigatraania. Dabigatraanin hoidon kumoaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille.

### SUBAKUUTIT LEIKKAUKSET JA INTERVENTIOT

Dabigatran etexilate Orion -hoito on tauotettava. Mikäli mahdollista, leikkaus/interventio aloitetaan aikaisintaan 12 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta. Jos leikkauksista ei voida siirtää vähintään 12 tunnin päähän, verenvuotoriski voi olla suurentunut. Verenvuotoriskiä on punnittava suhteessa intervention kiireellisyyteen.

### ELEKTIIVISET LEIKKAUKSET

Mikäli mahdollista, Dabigatran etexilate Orion -hoito tauotetaan vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä.

Hoidon tauottaminen pediatrien potilaiden kohdalla ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä

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

### SPINAALIPUUDUTUS/EPIDURAALIPUUDUTUS/LANNEPISTO

Epiduraali tai spinaalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen Dabigatran etexilate Orion -annos annetaan aikaisintaan 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Tällaisia potilaita on tarkkailtava tiheästi spinaali tai epiduraalihakematooman neurologisten oireiden ja löydösten varalta.



## HYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA

Dabigatran etexilate Orion -hoito ei edellytä rutiininomaista kliinistä seurantaan.<sup>3,4</sup> Hoidon aikana voi olla suositeltavaa arvioida antikoagulaatiostatus, jos potilas saapuu päivystykseen tai epäillä yliannostusta.

- INR-koe on Dabigatran etexilate Orion -valmistetta käyttävillä potilailla epäluotettava, ja vääriä positiivisia INR-arvon kohoamisia on raportoitu. Tämän vuoksi INR-kokeita ei pidä tehdä.
- Dabigatraanin liiallisen vaikutuksen toteamiseen on saatavilla antikoagulaatiovaikutusta mittaavia kokeita, kuten trombiiniajan (TT), ekariiniaktivoidun hyytymisajan (ECT) ja aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) määritykset.
- Dabigatraaniin liittyvää antikoagulaatiota voidaan arvioida ECT- tai TT -mittauksen perusteella. Trombiiniaika (TT) on hyvin herkkä dabigatraanille, joten kliinissä tutkimuksissa pediatrien potilaiden antikoagulaatiovaikutuksen arviointiin on käytetty laimennettua trombiiniaikaa (dTT). dTT-mittausta suositellaankin antikoagulaatiovaikutuksen arviointimenetelmäksi.
- Pediatria potilaita koskevia jäännöspitoisuusvaiheen koagulaatiotestien raja-arvoja, joihin voi liittyä suurentunut verenvuotoriski, ei tunneta.

**Mittausajankohta:** Antikoagulaatioarvot ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajan kohdasta suhteessa viimeisimmän lääkeannoksen antoajankohtaan. Jos verinäyte otetaan 2 tuntia Dabigatran etexilate Orion -valmisteen oton jälkeen (suunnilleen huippupitoisuuden aikana), kaikkien hyytymiskokeiden tulokset ovat erilaisia (suurempia) kuin jos verinäyte otetaan 10–16 tuntia vastaavan lääkeannoksen oton jälkeen pitoisuuden ollessa alimmillaan (jäännöspitoisuus).



## YLIANNOSTUS<sup>2,3</sup>

Jos antikoagulaatio on liiallista, Dabigatran etexilate Orion -hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävää diureesia. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten sitä voidaan poistaa dialyysillä; dialyysin hyödyistä on vain vähän kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa kliinistä kokemusta aikuisilta. Dabigatran etexilate Orion -yliannostus voi aiheuttaa verenvuotoa. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, hoito on lopetettava ja verenvuodon alkuperä tutkittava (ks. kohta "Verenvuotokomplikaatioiden hallinta"). Dabigatraanin imeytymisen vähentämiseksi voidaan harkita yleisluontoisia tukitoimia, kuten lääkehiilen antoa suun kautta.

## VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA<sup>1,2,5</sup>

Spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabin) tehoa ja turvallisuutta pediatriisilla potilailla ei ole varmistettu. Dabigatrania voidaan poistaa hemodialyysillä.

Asianmukaista tavanomaista hoitoa (esim. verenvuodon tyrehtytys kirurgisesti tai verivolyymin korjaus) toteutetaan kliinisen tilanteen mukaan.

## DABIGATRAN ETEXILATE ORION -POTILASKORTTI JA POTILAIDEN NEUVONTA

Potilaat saavat Dabigatran etexilate Orion -pakkauksen mukana potilaskortin. Potilaita tai lapsipotilaiden huoltajia on ohjeistettava pitämään potilaskortti aina mukanaan ja esittämään se terveydenhuollon ammattilaisille hoidon yhteydessä. Potilaille tai lapsipotilaiden huoltajille on kerrottava hoitoon sitoutumisen tarpeellisuudesta, verenvuodon merkeistä sekä siitä, milloin on hakeuduttava lääkärinhoitoon.

## EPÄILLYSTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus Fimea pyytää ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista Fimeaan:

**www-sivusto:** [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

**tai myyntiluvan haltijalle;**

Orion Oyj Orion Pharma

puh: 010 439 8250

s-posti: [pharmacovigilance@orionpharma.com](mailto:pharmacovigilance@orionpharma.com)

### VIITTEET

1. Dabigatran etexilate Orion -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.

