

# Dabigatran etexilate Accord (dabigatraanieteksilaatti)

## LÄÄKKEEN MÄÄRÄJÄN OPAS

Suosituksot viittaavat ainoastaan seuraavaan käyttöaiheeseen:

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

Tässä oppaassa annetaan suosituksia dabigatranin käytöstä verenvuotoriskin vähentämiseksi

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

Tämä lääkkeen määrääjän opas ei korvaa valmisteyhteenvetoa, joka on saatavilla Fimean nettisivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## Sisällysluettelo

1. POTILASKORTTI JA NEUVONTA .....	3
2. KÄYTTÖAIHEET .....	3
3. VASTA-AIHEET .....	3
4. ANNOSTUS .....	4
5. ERITYSPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISESTI SUURENTUNUT VERENVUOTORISKI....	8
6. PERIOPERATIIVINEN HOITO .....	9
7. HYYTYMISKOKEET JA NIIDEN TULKINTA .....	11
8. YLIANNOSTUS.....	12
9. VERENVUOTOKOMPLIKAATIOIDEN HALLINTA.....	12
10. EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN.....	12

## 1. POTILASKORTTI JA NEUVONTA

Potilaasi saa potilaskortin Dabigatran etexilate Accord -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.

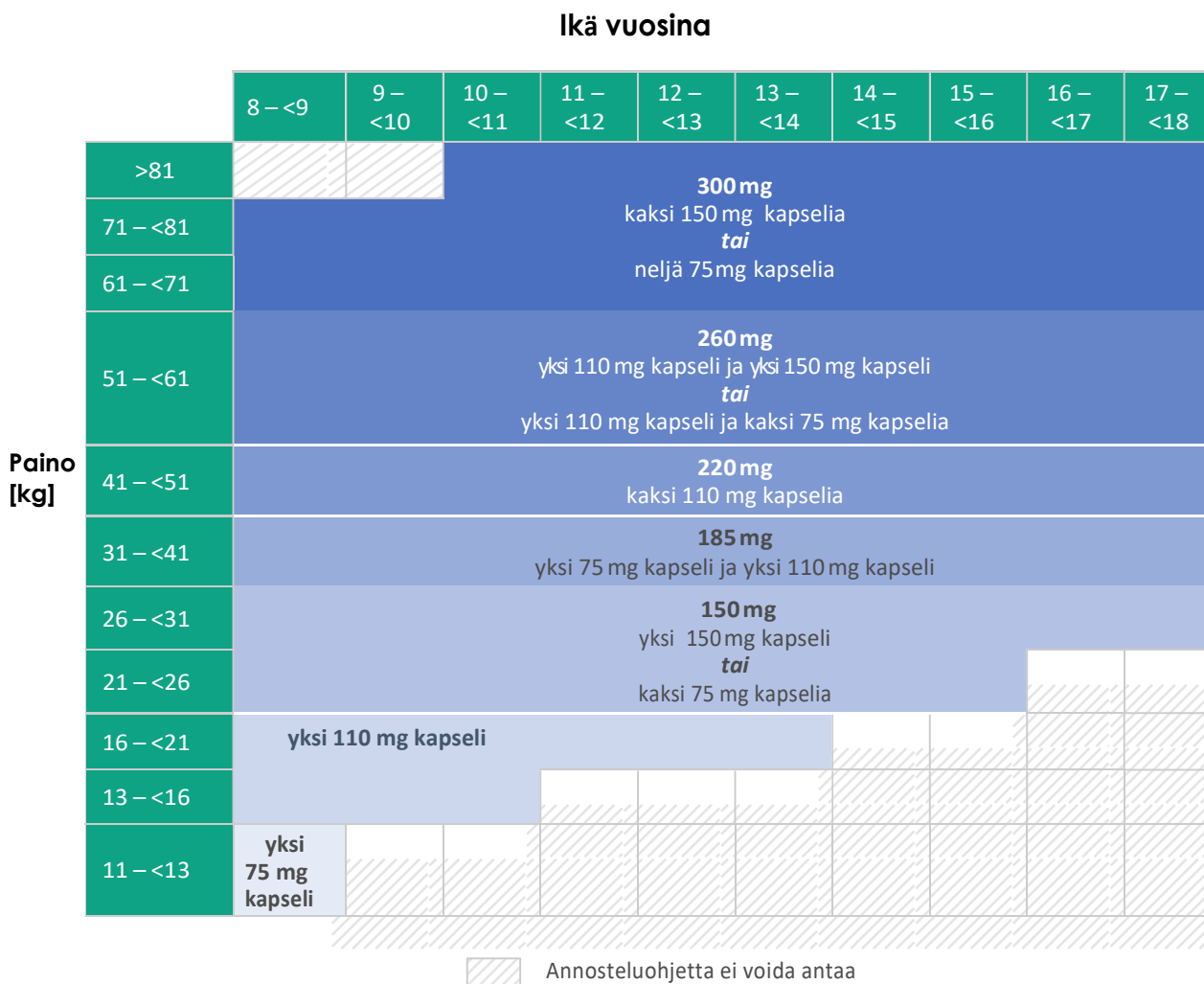
## 3. VASTA-AIHEET<sup>1-3</sup>

- 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)
  - hepariinijohdannaiset (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 tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana.
- 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 kiinteäannoksen yhdistelmä
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoäppä

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

### Suosittelut päivittäinen annos – Pediatriset potilaat

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



### Hoidon kesto

Hoidon kesto tulee määrittää yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

RMP v. 1.2

Riskienminimointimateriaali v. 2.0

Fimean hyväksymä 13.10.2023

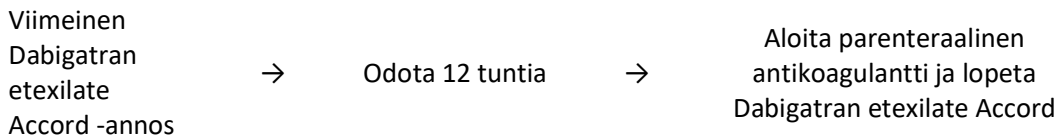
### **Suositus munuaistoiminnan mittaamiselle**

- Ennen dabigatraani-hoidon aloittamista pediatriisilla potilailla glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) tulee arvioida Schwartzin kaavalla (kreatiniiniarvon määritysmenetelmä tulee tarkistaa paikallisesta laboratoriosta).
- Dabigatranin käyttö on vasta-aiheista pediatriisilla potilailla, joiden eGFR-arvo on  $< 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (ks. kohta 3. VASTA-AIHEET).
- Potilaat, joiden eGFR-arvo on  $\geq 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$  tulisi hoitaa annostelutaulukon ohjeiden mukaisesti (ks. annostelutaulukko).

## HOIDON VAIHTAMINEN

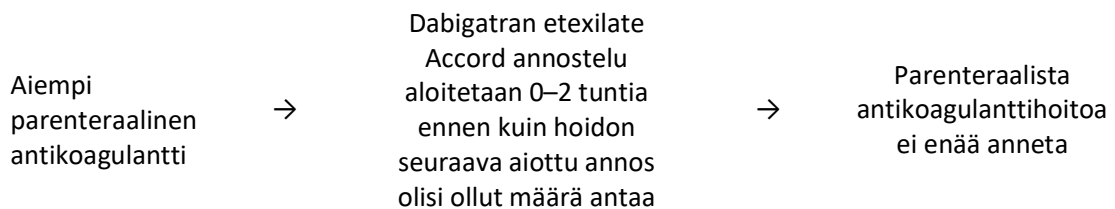
### Dabigatran etexilate Accord -hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

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



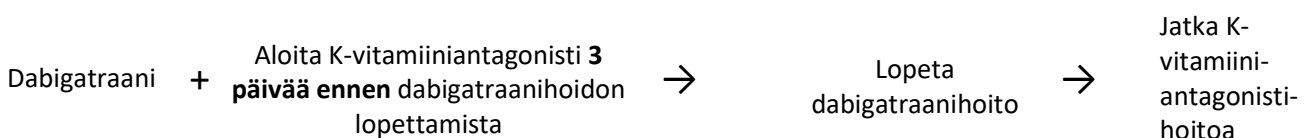
### Parenteraalisen antikoagulanttihoidon vaihtaminen Dabigatran etexilate Accord -hoitoon

Parenteraalinen antikoagulanttihoito pitää lopettaa ja Dabigatran etexilate Accord 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 Accord -hoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidoon

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



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

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

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

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

### **Antotapa**

Dabigatran etexilate Accord otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Dabigatran etexilate Accord -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.
- Dabigatran etexilate Accord -kapselit tulee säilyttää alkuperäispakkauksessaan kosteudelle altistumisen välttämiseksi

## 5. ERITYISPOTILASRYHMÄT, JOILLA MAHDOLLISET 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 verenvuodon riski on suurentunut liiallisen dabigatraanialtistuksen vuoksi. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Spesifisen vastalääkkeen, idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu pediatriassa 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>• Asetyyllisalisyylihappo ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli</li> <li>• Epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet (NSAID)</li> <li>• SSRIs or SNRIs<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 verihutaleiden toimintahäiriöt</li> <li>• Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti</li> <li>• Äskettäinen biopsia, merkitävä trauma</li> <li>• Bakteerlendokardiitti</li> </ul>

<sup>†</sup> P-gp: P-glykoproteiini.

<sup>#</sup> SSRIs: selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät; SNRIs: 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 dabigatranihoidon 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

Dabigatranihoido on tauotettava. Dabigatranin poistuu hemodialyysissä.

Dabigatranihoidon tauottaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille.

### Subakuutit leikkaukset ja toimenpiteet

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

**Taulukko 2:** Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriassa 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 dabigatranian annos 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

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

- **International Normalised Ratio (INR)**

INR-testi on epäluotettava dabigatrania 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 ekariiniaktivoitu 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 dabigatranin oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin vastaavan lääkeannoksen oton jälkeen 10–16 tuntia myöhemmin otettu verinäyte (jäännöspitoisuus).

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

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia Dabigatran etexilate Accord -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 aktiivihiihien 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 hemodialyysissa.

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

## 10. EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

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

tai

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan myyntiluvan haltijalle:

Accord Healthcare Oy, Oksasenkatu 10 A 6,  
00100 Helsinki,  
[finland@accord-healthcare.com](mailto:finland@accord-healthcare.com), puh. 010 2314 180,  
**[www.accord-healthcare.fi](http://www.accord-healthcare.fi)**

## 11. Lähteet

1. Dabigatran etexilate Accord 75 mg kovat kapselit, valmisteyhteenveto.
2. Dabigatran etexilate Accord 110 mg kovat kapselit, valmisteyhteenveto.
3. Dabigatran etexilate Accord 150 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.