

FORSKRIVNINGSGVEILEDNING
FOR SIKKER BRUK AV PRADAXA®
(dabigatraneteksilat)
HOS PEDIATRISKE PASIENTER

Oppdatert januar 2024

Versjon 22

Denne veiledningen gir anbefalinger i riktig bruk av PRADAXA hos pediatriske pasienter for å minimere risikoen for blødninger.

Innhold

- Indikasjoner
- Kontraindikasjoner
- Dosering
- Spesielle pasientgrupper med potensielt høyere blødningsrisiko
- Peroperativ håndtering
- Fortolkning av koagulasjonstester
- Overdosering
- Håndtering av blødningskomplikasjoner
- PRADAXA pasientkort og rådgivning
- Referanser

Denne forskrivningsveiledningen erstatter ikke godkjent preparatomtale for PRADAXA¹.

Indikasjoner

Behandling av VTE og forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra barnet er i stand til å svelge myke matvarer til under 18 år.

Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- eGFR <50 ml/minutt/1,73 m² hos pediatriske pasienter
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstand som anses å være en signifikant risikofaktor for større blødninger. Dette kan inkludere:
 - pågående eller nylig gastrointestinalsår
 - maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko
 - nylig hjerne- eller spinalskade
 - nylig kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne
 - nylig intrakraniell blødning
 - kjent eller mistanke om øsofageale varicer
 - arteriovenøse malformasjoner
 - vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som
 - ufraksjonert heparin (UFH)
 - lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.)
 - heparinderivater (fondaparinuks, osv.)
 - orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksan, apiksaban, osv.), unntatt i spesielle situasjoner. Dette omfatter bytte av antikoagulasjonsbehandling, når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron og den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling

Dosering¹

Når det byttes mellom formuleringer, kan det hende at dosen må endres. Dosen som er angitt i den aktuelle doseringstabellen for en formulering, skal foreskrives basert på barnets vekt og alder.

PRADAXA skal tas to ganger daglig, én dose om morgenen og én dose om kvelden, til omtrent samme tid hver dag. Doseringsintervallet bør være så nær 12 timer som mulig.

PRADAXA kapsler 75 mg, 110 mg, 150 mg

PRADAXA kapsler kan brukes til barn i alderen 8 år eller eldre som er i stand til å svelge kapslene hele. Den anbefalte dosen er basert på pasientens vekt og alder, som vist i tabell 1. Dosen skal tilpasses i henhold til vekt og alder i løpet av behandlingen. Ingen doseringsanbefaling kan gis for kombinasjoner av vekt og alder som ikke er angitt i doseringstabellen.

Tabell 1: Enkeltdose og total daglig dose med PRADAXA i milligram (mg), etter pasientens vekt i kilo (kg) og alder i år

Kombinasjoner av vekt og alder		Enkeltdose i mg	Total daglig dose i mg
Vekt i kg	Alder i år		
11 til <13	8 til <9	75	150
13 til <16	8 til <11	110	220
16 til <21	8 til <14	110	220
21 til <26	8 til <16	150	300
26 til <31	8 til <18	150	300
31 til <41	8 til <18	185	370
41 til <51	8 til <18	220	440
51 til <61	8 til <18	260	520
61 til <71	8 til <18	300	600
71 til <81	8 til <18	300	600
>81	10 til <18	300	600

Enkeltdoser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:

300 mg: to 150 mg kapsler eller
fire 75 mg kapsler

260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg kapsel eller
én 110 mg pluss to 75 mg kapsler

220 mg: to 110 mg kapsler

185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel

150 mg: én 150 mg kapsel eller
to 75 mg kapsler

PRADAXA drasjert granulat 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg

PRADAXA drasjert granulat kan brukes til barn under 12 år så snart barnet er i stand til å svelge myke matvarer. Den anbefalte dosen er basert på pasientens vekt og alder som vist i tabell 2 og tabell 3. Dosen skal tilpasses i henhold til vekt og alder i løpet av behandlingen. Ingen doseringsanbefaling kan gis for kombinasjoner av vekt og alder som ikke er angitt i doseringstabellen.

Tabell 2: Enkeltdoser og totale daglige dose med PRADAXA i milligram (mg) for pasienter under 12 måneder. Dosene avhenger av pasientens vekt i kilo (kg) og alder i måneder.

Kombinasjoner av vekt og alder		Enkeltdose i mg	Total daglig dose i mg
Vekt i kg	Alder i MÅNEDER		
2,5 til <3	4 til <5	20	40
3 til <4	3 til <6	20	40
4 til <5	1 til <3	20	40
	3 til <8	30	60
	8 til <10	40	80
5 til <7	0 til <1	20	40
	1 til <5	30	60
	5 til <8	40	80
	8 til <12	50	100
7 til <9	3 til <4	40	80
	4 til <9	50	100
	9 til <12	60	120
9 til <11	5 til <6	50	100
	6 til <11	60	120
	11 til <12	70	140
11 til <13	8 til <10	70	140
	10 til <12	80	160
13 til <16	10 til <11	80	160
	11 til <12	100	200

Passende doseposekombinasjoner for å oppnå enkeltdoser som anbefales i doseringstabellen over. Andre kombinasjoner er mulige.

20 mg: én 20 mg dosepose 60 mg: to 30 mg doseposer
 30 mg: én 30 mg dosepose 70 mg: én 30 mg pluss én 40 mg dosepose
 40 mg: én 40 mg dosepose 80 mg: to 40 mg doseposer
 50 mg: én 50 mg dosepose 100 mg: to 50 mg doseposer

Tabell 3: Enkeltdoser og totale daglige doser med PRADAXA i milligram (mg) for pasienter i alderen 1 år til under 12 år. Dosene avhenger av pasientens vekt i kilo (kg) og alder i år.

Kombinasjoner av vekt og alder		Enkeltdose i mg	Total daglig dose i mg
Vekt i kg	Alder i ÅR		
5 til <7	1 til <2	50	100
7 til <9	1 til <2	60	120
	2 til <4	70	140
9 til <11	1 til <1,5	70	140
	1,5 til <7	80	160
11 til <13	1 til <1,5	80	160
	1,5 til <2,5	100	200
	2,5 til <9	110	220
13 til <16	1 til <1,5	100	200
	1,5 til <2	110	220
	2 til <12	140	280
16 til <21	1 til <2	110	220
	2 til <12	140	280
21 til <26	1,5 til <2	140	280
	2 til <12	180	360
26 til <31	2,5 til <12	180	360
31 til <41	2,5 til <12	220	440
41 til <51	4 til <12	260	520
51 til <61	5 til <12	300	600
61 til <71	6 til <12	300	600
71 til <81	7 til <12	300	600
>81 ^a	10 til <12	300	600

Passende doseposekombinasjoner for å oppnå enkeltdoser som anbefales i doseringstabellen over. Andre kombinasjoner er mulige.

50 mg: én 50 mg dosepose 140 mg: én 30 mg pluss én 110 mg dosepose
 60 mg: to 30 mg doseposer 180 mg: én 30 mg pluss én 150 mg dosepose
 70 mg: én 30 mg pluss
 én 40 mg dosepose 220 mg: to 110 mg doseposer
 80 mg: to 40 mg doseposer
 100 mg: to 50 mg doseposer 260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg dosepose
 110 mg: én 110 mg dosepose 300 mg: to 150 mg doseposer

Behandlingsvarighet

Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt basert på en nytte-risikovurdering.

Anbefalinger for måling av nyrefunksjon

- Før initiering av behandling med PRADAXA bør den estimerte glomerulære filtrasjonsraten (eGFR) beregnes ved hjelp av Schwartz-formelen (metoden som brukes for kreatininvurdering, skal sjekkes med et laboratorium).
- PRADAXA er kontraindisert hos pediatriske pasienter med eGFR <50 ml/minutt/1,73 m² (se kontraindikasjoner).
- Pasienter med eGFR ≥50 ml/minutt/1,73 m² bør behandles med dosen angitt i den aktuelle tabellen (se doseringstabellene 1-3).

Bytte

Fra PRADAXA til parenteralt antikoagulantium

Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte fra PRADAXA til et parenteralt antikoagulantium.

Fra parenteralt antikoagulantium til PRADAXA

Det parenterale antikoagulantiet bør seponeres og PRADAXA bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin (UFH)).

Fra PRADAXA til vitamin K-antagonist (VKA)

Pasienter bør starte med VKA 3 dager før seponering av PRADAXA.

Siden dabigatraneteksilat kan påvirke internasjonal normalisert ratio (INR), vil INR bedre reflektere effekt av VKA først etter at PRADAXA har vært seponert i minst 2 dager. Inntil da bør INR tolkes med forsiktighet.

Fra VKA til PRADAXA

VKA bør stoppes. PRADAXA kan gis når INR er < 2,0.

Administrasjonsmåte

PRADAXA kapsler 75 mg, 110 mg, 150 mg

PRADAXA kapsler er til oral bruk.

- Kapslene kan tas med eller uten mat. PRADAXA skal svelges hele med et glass vann for å lette levering til magen.
- Kapslene skal ikke knuses, tygges eller innholdet tømmes ut, da dette kan gi økt blødningsrisiko.

PRADAXA drasjert granulat 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg

PRADAXA drasjert granulat er til oral bruk.
Bruksanvisningen må følges nøye.

Spesielle pasientgrupper med potensielt høyere blødningsrisiko

Pasienter med økt blødningsrisiko (se tabell 4) bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer på blødning eller anemi, særlig ved flere risikofaktorer. Uforklarlig fall i hemoglobin og/eller hematokrit eller blodtrykk bør lede til undersøkelser for å avdekke et eventuelt blødningssted. Ved klinisk relevant blødning bør behandling avbrytes. For ytterligere informasjon, se Fortolkning av koagulasjonstester.

Effekt og sikkerhet av det spesifikke reverserende midlet (PRAXBIND, idarusizumab) har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter. Hemodialyse kan fjerne dabigatran.

Tabell 4: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	- sterke P-gp-hemmere (se kontraindikasjoner) - samtidig behandling med svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor)
Farmakodynamiske interaksjoner	- acetylsalisylsyre og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopido-grel - NSAID† - SSRI eller SNRI† - andre legemidler som kan svekke hemostase
Sykdommer/prosedyrer med spesiell blødningsrisiko	- medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser - trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter - øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal refluks - nylig biopsi eller større traumer - bakteriell endokarditt

† P-gp: P-glykoprotein; NSAID: ikke-steroid antiinflammatoriske midler; SSRI: Selektive serotoninreopptakshemmere; SNRI: selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere.

Peroperativ håndtering

Kirurgi og intervensjoner

Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av PRADAXA. Derfor kan det være behov for midlertidig seponering av PRADAXA ved kirurgiske inngrep.

Utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og må tas i betraktning før prosedyrer.

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer	PRADAXA skal avbrytes midlertidig. Hemodialyse kan fjerne dabigatran. Seponering av dabigatranbehandling utsetter pasientene for den trombotiske risikoen ved den underliggende sykdommen.
Subakutt kirurgi/ intervensjoner	PRADAXA skal avbrytes midlertidig. Dersom det er mulig, bør et kirurgisk inngrep/intervensjon utsettes til minst 12 timer etter siste dose. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, kan risikoen for blødning være økt. Denne risikoen for blødning bør avveies mot behovet for akutt intervensjon.
Planlagt kirurgi	Dersom det er mulig, bør PRADAXA avbrytes minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å seponere dabigatraneteksilat 2-4 dager før kirurgi. Seponeringsanbefalinger før invasive og kirurgiske prosedyrer hos pediatriske pasienter:
Nyrefunksjon (eGFR i ml/minutt/1,73m ²)	Seponer dabigatran før elektiv kirurgi
>80	24 timer før
50-80	2 dager før
<50	Disse pasientene har ikke blitt undersøkt (se kontraindikasjoner).

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon

Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. Første dose av PRADAXA bør administreres minimum to timer etter at kateteret er fjernet. Hos disse pasientene kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer på spinale eller epidurale hematomer.

Fortolkning av koagulasjonstester

Behandling med PRADAXA krever ikke rutinemessig monitorering^{3,4}.

Måling av dabigatran-relatert antikoagulasjon kan være nyttig for å avdekke for høy eksponering av dabigatran i nærvær av ytterligere risikofaktorer.

- INR er upålitelig hos pasienter behandlet med PRADAXA og falske positive forhøyede INR-verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres.
- Fortynnet trombotest (dTT), ecarin clotting time (ECT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan gi nyttig informasjon, men resultatene bør tolkes med forsiktighet på grunn av variabilitet mellom testene

Tidspunkt: Antikoagulasjonsparametre avhenger av tidspunktet blodprøven tas i forhold til tidspunktet for inntak av forrige dose legemiddel. En blodprøve tatt 2 timer etter inntak av PRADAXA (maksimumskonsentrasjon) vil gi andre (høyere) resultater for alle koagulasjonstester sammenlignet med blodprøver tatt 10-16 timer (minimumskonsentrasjon) etter inntak av samme dose.

Overdosering^{3,2}

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av PRADAXA-behandling. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene, må adekvat diurese opprettholdes. Siden proteinbindingen er lav, kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring hos voksne vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske utprøvinger. PRADAXA overdosering kan føre til blødning. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes (se Håndtering av blødningskomplikasjoner).

Håndtering av blødningskomplikasjoner^{1,2,5}

Effekt og sikkerhet av det spesifikke reverserende midlet (PRAXBIND, idarusizumab) har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter. Hemodialyse kan fjerne dabigatran.

Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodvolumerstatning gjennomføres.

PRADAXA® Pasientkort og veiledning

Pasientkort er inkludert i pakningen for PRADAXA. Pasienten, eller barnets omsorgsperson, bør instrueres om å ha pasientkortet med seg til enhver tid og vise det i møte med helsepersonell. Pasienten eller barnets omsorgsperson bør lese pasientkortet for veiledning.

Referanser:

1. PRADAXA® preparatomtale (SPC), www.dmp.no
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.