

RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL

voor voorschrijvers over de risico's van dabigatran etexilaat

RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL

voor voorschrijvers over de risico's van dabigatran etexilaat

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van dabigatran etexilaat te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Dabigatran is geïndiceerd voor:

- Primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan.
- Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren (NVAf) met één of meer van de volgende risicofactoren zoals:
 - CVA of TIA (transient ischaemic attack) in de anamnese;
 - Hartfalen (New York Heart Association (NYHA) klasse ≥ 2);
 - Leeftijd 75 jaar en ouder;
 - Diabetes mellitus;
 - Hypertensie.
- Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen.

Deze brochure bevat aanbevelingen voor een veilig gebruik van dabigatran etexilaat om het risico op bloedingen te verkleinen.

Deze aanbevelingen zijn onder andere een dosisverlaging voor patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, een regelmatige bepaling van de nierfunctie, inachtneming van de contra-indicaties en het voorlichten van de patiënten.

Wanneer de controles en herbeoordeling van het gebruik van dabigatran aan de huisarts worden overgedragen, dient u de huisarts te informeren over de belangrijke risico's en de additionele risico minimalisatie materialen van dabigatran etexilaat.

Inhoud van deze brochure:

Het risico op bloedingen tijdens gebruik van dabigatran etexilaat	3
Patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen	3
Aanbevolen dosering	4
Aanbevolen dosering voor patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen	4
Gebruiksduur	6
Contra-indicaties	7
Uitleg over de inname van dabigatran	8
Bepaling van de nierfunctie bij alle patiënten	8
Omzetting van de behandeling	9
Wijze van toediening	10
Perioperatieve aanbevelingen	11
Stollingstesten en de interpretatie hiervan	12
Overdosering	13
Behandeling van bloedingscomplicaties	13
Dabigatran patiëntenwaarschuwingskaart en begeleiding	14
Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb	14
Notities	15

Het risico op bloedingen tijdens gebruik van dabigatran etexilaat

Dabigatran etexilaat moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een verhoogde kans op bloedingen. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen. Bij klinisch relevante bloedingen moet de behandeling onderbroken worden.

Patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen

Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico (zie Tabel 1) moeten onder nauwlettend medisch toezicht staan met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie, in het bijzonder als risicofactoren gelijktijdig voorkomen. Een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, dient onderzocht te worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding.

In geval van een levensbedreigend of ongecontroleerd bloeden, of als snel neutraliseren van het anticoagulerend effect van dabigatran nodig is, is een specifiek antidotum (idarucizumab) beschikbaar.

Tabel 1 Risicofactoren die de kans op een bloeding verhogen	
Farmacodynamische en -kinetische factoren	<ul style="list-style-type: none">• Leeftijd ≥ 75 jaar
Factoren die de dabigatranplasmaspiegels verhogen	<p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none">• Matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min)[†]• Comedicatie met sterke P-gp[†]-remmer (zie rubriek contra-indicaties)• Comedicatie met lichte tot matige P-gp remmers (bv. amiodaron, verapamil, kinidine en ticagrelor) (zie tabel 3) <p>Minder belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none">• Laag lichaamsgewicht (< 50 kg)
Farmacodynamische interacties	<ul style="list-style-type: none">• Acetylsalicylzuur en andere bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel• NSAID• SSRI's of SNRI's[#]• Andere geneesmiddelen die een verminderde hemostase kunnen veroorzaken
Aandoeningen/ingrepen met bijzonder risico op bloeding	<ul style="list-style-type: none">• Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen• Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes• Recent biot, groot trauma• Bacteriële endocarditis• Oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux

[†] CrCL: creatinineklaring; P-gp: P-glycoproteïne

[#] SSRI's: selectieve serotonineheropnameremmers; SNRI's: selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers

Aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering is afhankelijk van de therapeutische indicatie en weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2			
Aanbevolen dosering			
	Primaire preventie van VTE (pVTEp) na orthopedische chirurgie	CVA-preventie en systemische embolie bij NVAF met een of meer risicofactoren	Behandeling van DVT/ PE en preventie van recidiverende DVT/ PE bij volwassenen
Standaard dosering (voor gebruiksduur zie tabel 4)	Start met 110 mg 1dd 1 - 4 uur na chirurgie, daarna 220 mg 1dd (onderhoudsdosering)	150 mg 2dd	150 mg 2dd Na behandeling met een parenteraal antistollingsmiddel gedurende ≥ 5 dagen

Aanbevolen dosering voor patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen

De aanbevolen dosering is afhankelijk van de therapeutische indicatie en weergegeven in Tabel 3.

Zoals bij alle antistollingsmiddelen, moet dabigatran met voorzichtigheid worden gebruikt in omstandigheden waarbij een verhoogd risico op bloedingen is.

Tabel 3			
Aangepaste dosering voor patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen			
Risicofactor	Primaire preventie van VTE (pVTEp) na orthopedische chirurgie	CVA-preventie en systemische embolie bij NVAF	Behandeling van DVT/ PE en preventie van recidiverende DVT/ PE bij volwassenen
Leeftijd			
75 tot 80 jaar	Verlaag dosering tot 150 mg [†]	Overweeg doseringsverlaging tot 110 mg 2dd wanneer het trombo-embolisch risico laag is en het bloedingsrisico hoog	
> 80 jaar	Verlaag dosering tot 150 mg [†]	Verlaag dosering tot 110 mg 2dd	
Verminderde nierfunctie			
Licht (CrCL 50-80 ml/min)	Aanpassing niet nodig	Aanpassing niet nodig	
Matig	Verlaag dosering tot 150 mg [†] ; Overweeg	Overweeg doseringsverlaging tot 110 mg 2dd wanneer het bloedingsrisico hoog is	

(CrCL 30-50 ml/min)	doseringsverlaging tot 75 mg 1dd bij gelijktijdige verapamilbehandeling	
Ernstig (CrCL < 30 ml/min)	Zie contra-indicaties	Zie contra-indicaties
Comedicatie met P-gp-remmer		
Ciclosporine Dronedarone Itraconazol Ketoconazol (systemisch)	Combinatie met dabigatran gecontra-indiceerd	Combinatie met dabigatran gecontra-indiceerd
Verapamil	Verlaag dosering tot 150 mg [†] ; Overweeg doseringsverlaging tot 75 mg bij matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min)	Verlaag dosering tot 110 mg 2dd
Amiodaron Kinidine	Verlaag dosering tot 150 mg [†]	Aanpassing niet nodig
Ticagrelor Posaconazol	Aanpassing niet nodig	Aanpassing niet nodig
Aandoeningen met bijzonder risico op bloeding (zie ook tabel 1)		
Oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux	Aanpassing niet nodig	Overweeg doseringsverlaging tot 110 mg 2dd

[†] 150 mg wordt gegeven als eenmaal per dag 2 capsules van 75 mg

Gebruiksduur

Tabel 4	
Gebruiksduur voor de therapeutische indicaties	
Indicatie	Gebruiksduur
Patiënten na een electieve knieervangende operatie	Duur van de onderhoudsbehandeling: 10 dagen
Patiënten na een electieve heupervangende operatie	Duur van de onderhoudsbehandeling: 28-35 dagen
CVA-preventie bij AF	De behandeling dient voor lange tijd te worden voortgezet.
DVT/PE	De duur van de behandeling dient individueel te worden bepaald na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op bloedingen. Bij voorbijgaande risicofactoren (bijvoorbeeld recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) wordt een kortdurende behandeling (ten minste 3 maanden) ingesteld, bij permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE wordt een behandeling van langere duur gegeven.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de andere hulpstoffen.
- Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30 mL/min).
- Actieve, klinisch significante bloedingen.
- Laesie of aandoening die als een significante risicofactor voor majeure bloedingen wordt beschouwd.

Hiertoe kunnen behoren:

- bestaande of recente gastrointestinale ulceratie;
 - aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen;
 - recent letsel aan hersenen of ruggenmerg;
 - recente operatie van de hersenen, ruggenmerg of ogen;
 - recente intracranieële bloeding;
 - bekende of vermoede oesofagusvarices;
 - arterioveneuze malformaties;
 - vasculaire aneurysma's of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.
- Gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia zoals bv.
 - ongefractioneerde heparine (UFH);
 - laag moleculair gewicht heparines (enoxaparine, dalteparine enz.);
 - heparinederivaten (fondaparinux enz.);
 - orale anticoagulantia (warfarine, rivaroxaban, apixaban enz.);

behalve onder specifieke omstandigheden.

Dit betreft het omschakelen van antistollingsbehandeling, wanneer UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden of wanneer UFH wordt gegeven tijdens katheter- ablatie bij atriumfibrilleren.,

- Verminderde werking van de lever of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving.
- Gelijktijdige behandeling met de volgende sterke P glycoproteïneremmers: systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, dronedarone en de vaste dosiscombinatie glecaprevir/pibrentasvir.
- Patiënten met een kunsthartklep.

Uitleg over de inname van dabigatran

Bepaling van de nierfunctie bij alle patiënten

- Voor de start van de behandeling met dabigatran moet de nierfunctie bepaald worden door berekening van de creatinineklaring, via de Cockcroft-Gault* methode, om patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCL < 30 ml/min) uit te kunnen sluiten voor behandeling.
- De nierfunctie dient ook te worden bepaald wanneer er een afname van de nierfunctie wordt verwacht tijdens de behandeling (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).
- Bij patiënten boven de 75 jaar of bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de nierfunctie tenminste één maal per jaar worden bepaald.

*Cockcroft-Gault formule:

Voor creatinine in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{leeftijd [in jaren]}) \times \text{gewicht [in kg]} (\times 0,85 \text{ indien vrouw})}{72 \times \text{serumcreatinine } \text{mg/dl}}$$

Voor creatinine in µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{leeftijd [in jaren]}) \times \text{gewicht [in kg]} (\times 0,85 \text{ indien vrouw})}{\text{serumcreatinine } \mu\text{mol/l}}$$

Omzetting van de behandeling

Omzetten van dabigatran naar parenterale anticoagulantia

Voor het omzetten van dabigatran naar een parenteraal anticoagulans dient de volgende wachttijd na toediening van de laatste dosis in acht genomen te worden:

- 12 uur bij gebruik ter preventie van CVA en systemische embolie bij NVAF
- 24 uur bij gebruik ter preventie van VTE na een heup-of knieervangende operatie.



Omzetten van parenterale anticoagulantia naar dabigatran

Stop de behandeling met parenterale anticoagulantia en start de eerste dosis dabigatran 0-2 uur vóórdat de eerstvolgende geplande dosis van de initiële behandeling gepland was. In het geval van continue behandeling (bv. intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) wordt de eerste dosis dabigatran etexilaat gegeven op het moment van staken van de continue behandeling.



Omzetten van dabigatran naar vitamine K-antagonisten (VKA)

- $\text{CrCL} \geq 50$ ml/min, start met VKA 3 dagen vóór het stopzetten van dabigatran
- $\text{CrCL} \geq 30 - < 50$ ml/min, start met VKA 2 dagen vóór het stopzetten met dabigatran.

Omdat dabigatran de INR kan verhogen, zal de INR het effect van VKA's beter weergeven als dabigatran gedurende ten minste 2 dagen is gestopt. Tot dan moeten de INR-waarden met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.



Omzetten van vitamine K-antagonisten (VKA) naar dabigatran

Stop de behandeling met VKA. Zodra de INR-waarde $< 2,0$ is kan dabigatran gestart worden.



Cardioversie (CVA-preventie bij AF)

Patiënten met NVAF die behandeld worden voor CVA-preventie en preventie van systemische embolie kunnen dabigatran blijven gebruiken tijdens cardioversie.

Katheterablatie bij atriumfibrilleren (CVA-preventie bij AF)

Katheterablatie kan plaatsvinden bij patiënten die met tweemaal daags 150 mg dabigatran worden behandeld. De behandeling met dabigatran hoeft niet te worden onderbroken.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor behandeling met tweemaal daags 110 mg dabigatran.

Percutane coronaire interventie (PCI) met stentplaatsing (CVA-preventie bij AF)

Patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan, kunnen behandeld worden met dabigatran in combinatie met bloedplaatjesaggregatieremmers nadat hemostase bereikt is.

Wijze van toediening

Dabigatran is voor oraal gebruik

- De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Dabigatran capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water om afgifte in de maag te vergemakkelijken.
- Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen en de inhoud los in te nemen omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen.



Perioperatieve aanbevelingen

Operaties of invasieve procedures

Staak het gebruik van dabigatran tijdelijk voorafgaand aan een operatie of invasieve procedure.

Houd hierbij rekening met de klaring van dabigatran (zie Tabel 5).

De klaring van dabigatran kan bij patiënten met verminderde nierfunctie langer duren. Dit moet overwogen worden voorafgaand aan elke ingreep.

Spoedeisende operaties of spoedeisende ingrepen	Dabigatran dient tijdelijk te worden gestaakt. Wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (idarucizumab) voor dabigatran beschikbaar. Bij neutralisatie van dabigatran therapie lopen patiënten het risico op trombose vanwege hun onderliggende ziekte of aandoening. Als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is hersteld, kan de behandeling met dabigatran 24 uur na de toediening van idarucizumab weer worden hervat.
Subacute operaties/ingrepen	Dabigatran dient tijdelijk te worden gestaakt. Indien mogelijk dient een operatie of ingreep uitgesteld te worden tot ten minste 12 uur na de laatste dosis. Indien de operatie niet uitgesteld kan worden, kan het bloedingsrisico verhoogd zijn. Dit verhoogde bloedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de urgentie van de ingreep (voor cardioversie zie boven).
Electieve operatie	Indien mogelijk, dient dabigatran 24 uur voor een invasieve ingreep of operatie te worden gestaakt. Indien patiënten een hoger risico op bloedingen hebben of een grote operatie ondergaan waarbij totale hemostase mogelijk noodzakelijk is, dient het overwogen te worden om dabigatran 2-4 dagen voor de operatie te staken. Voor aanbevelingen voor het staken van de behandeling zie tabel 5

Tabel 5

Aanbevelingen voor het staken van de behandeling bij invasieve of operatieve procedures

Nierfunctie (CrCL in ml/min)	Geschatte halfwaardetijd (uur)	Staak dabigatran voor electieve operatie	
		Hoog risico op bloeding of grote operatie	Normaal risico
≥ 80	~ 13	2 dagen ervoor	24 uur ervoor
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dagen ervoor	1-2 dagen ervoor
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dagen ervoor	2-3 dagen ervoor (> 48 uur)

Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie

Het risico op spinale of epidurale hematomen kan verhoogd zijn in geval van traumatische of herhaald prikken of door langdurig gebruik van epidurale katheters. Na het verwijderen van de katheter moet ten minste 2 uur verstrijken voordat de eerste dosis dabigatran wordt toegediend. Deze patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op neurologische verschijnselen en klachten van spinale en epidurale hematomen.

Stollingstesten en de interpretatie hiervan

De behandeling met dabigatran behoeft geen routinematig klinische controle. Het kan raadzaam zijn om het bloedingsrisico te bepalen in geval van een vermoeden van overdosering of bij patiënten die zich bij de eerste hulp afdeling presenteren of voorafgaand aan een operatie.

- **INR**

Een INR-test is onbetrouwbaar bij patiënten die dabigatran gebruiken en dient niet uitgevoerd te worden.

- **aPTT**

Een aPTT-test geeft bij benadering een indicatie van de mate van antistolling maar is niet geschikt voor de nauwkeurige kwantificering van het antistollingseffect.

- **Verdunde trombinetijd (dTT), trombinetijd (TT), ecarinestollingstijd (ECT)**

Er is een duidelijke correlatie tussen de dabigatranplasmaconcentratie en de mate van het effect van het antistollingsmiddel.

Voor een kwantitatieve meting van dabigatran plasmaconcentraties, zijn verschillende dabigatran geijkte bepalingen ontwikkeld die gebaseerd zijn op de dTT. Een plasmaconcentratie van **>67 ng/ml (pVTEp) of > 200 ng/ml (CVA-preventie bij NVAF en DVT/PE) vóór de volgende inname van het geneesmiddel**, zou mogelijk geassocieerd kunnen worden met een verhoogd risico op bloedingen. Een normale dTT-bepaling geeft aan dat dabigatran geen klinisch relevant antistollingseffect heeft. TT en, ECT kunnen nuttige informatie verschaffen, maar deze testen zijn niet gestandaardiseerd.

Tabel 6 geeft de drempelwaarde (dalwaarde) van stollingstesten weer tijdens de dalperiode (vóór de volgende inname van het geneesmiddel) die geassocieerd kan worden met een verhoogd risico op bloedingen. Let op: In de eerste 2 - 3 dagen na operatie kunnen onjuiste verlengde metingen gedetecteerd worden.

Tabel 6 Drempelwaardes van stollingstesten		
Test (dalwaarde)	pVTEp orthopedische chirurgie	CVA-preventie bij NVAF en DVT/PE
Dalperiode (uur na voorgaande dosis)	20-24	10-16
dTT - hoge dabigatranspiegel (ng/ml) - Hemoclot (sec)	>67 >40	>200 >65
ECT (X keer de bovengrens van normaal)	Geen gegevens [§]	>3
aPTT (X keer de bovengrens van normaal)	>1,3	>2
INR	Niet uitvoeren	

[§]De ECT was niet gemeten in patiënten die behandeld werden voor de preventie van VTE na een heup- of knieervangende operatie met 220 mg dabigatran één keer per dag.

Tijdstip: anticoagulantie parameters zijn afhankelijk van het tijdstip waarop het bloedmonster wordt genomen en wanneer de laatste dosis ingenomen is. Een afgenomen bloedmonster 2 uur na de inname van dabigatran (piekwaarde) zal verschillende (hogere) resultaten geven in alle stollingstesten vergeleken met een bloedmonster dat in de dalperiode is afgenomen na inname van dezelfde dosis.

Overdosering

Bij vermoeden van overdosering kunnen stollingstesten helpen om het risico op bloedingen vast te stellen. Overmatige antistolling kan een onderbreking van de behandeling met dabigatran vereisen. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Aangezien de eiwitbinding laag is, kan dabigatran worden gedialyseerd; er bestaat beperkte klinische ervaring die de bruikbaarheid van deze benadering in klinisch onderzoek aangeeft. Dabigatran overdosering kan bloedingen tot gevolg hebben. In geval van bloedingscomplicaties moet de behandeling worden stopgezet en de oorzaak van de bloeding worden achterhaald (zie rubriek behandeling van bloedingscomplicaties). Algemene ondersteunende maatregelen zoals toediening van oraal geactiveerde kool kan worden overwogen om de opname van dabigatran te verminderen.

Behandeling van bloedingscomplicaties

In situaties waarin het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd (levensbedreigend of ongecontroleerd bloeden of spoedeisende operaties/spoedeisende ingrepen) is een specifiek antidotum (idarucizumab) beschikbaar.

Afhankelijk van de klinische situatie moet een passende standaardbehandeling worden gestart; bv. chirurgische hemostase of aanvulling van het bloedvolume worden ondernomen. Toediening van vers volbloed, vers bevroren plasma en/of bloedplaatjesconcentraten dient te worden overwogen in gevallen waarbij trombocytopenie aanwezig is of langwerkende aggregatieremmers zijn gebruikt. Concentraten van stollingsfactoren (geactiveerd of niet geactiveerd) of recombinant factor VIIa kunnen worden overwogen. Echter klinische data zijn zeer beperkt.

Dabigatran patiëntenwaarschuwingskaart en begeleiding

In de verpakking van dabigatran is een Patiëntenwaarschuwingskaart beschikbaar. Vertel uw patiënten over de Patiëntenwaarschuwingskaart en dat zij deze te allen tijde bij zich moeten dragen om zorgverleners in te lichten over hun gebruik van dabigatran. Benadruk tevens het belang van therapietrouw.

Licht uw patiënten in over bloedingsverschijnselen of symptomen tijdens het gebruik van dabigatran en geef aan wanneer medische verzorging nodig is.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

Aanvullende informatie betreffende dabigatran is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Het risico minimalisatiemateriaal is online beschikbaar op www.sandoz.nl/rmm.

U kunt extra materiaal opvragen bij de medische afdeling van Sandoz B.V., te bereiken via + 31 (0)36 524 16 00, of via mi.netherlands@sandoz.com.

Notities

RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL

voor voorschrijvers over de risico's van dabigatran
etexilaat bij de behandeling van pediatrische patiënten

RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL

voor voorschrijvers over de risico's van dabigatran etexilaat bij de behandeling van pediatrische patiënten

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van dabigatran etexilaat te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Dabigatran etexilaat is geïndiceerd bij pediatrische patiënten voor de behandeling van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten vanaf het moment waarop het kind zacht voedsel kan doorslikken tot jonger dan 18 jaar.

Deze brochure bevat aanbevelingen voor een veilig gebruik van dabigatran etexilaat om het risico op bloedingen te verkleinen.

Deze brochure beperkt zich tot aanbevelingen rondom het gebruik van dabigatran etexilaat capsules. De capsules zijn geschikt voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 8 jaar of ouder die de capsules in hun geheel kunnen doorslikken. Er zijn andere farmaceutische vormen beschikbaar voor kinderen.

Inhoud van deze brochure:

Dabigatran etexilaat patiëntenwaarschuwingskaart en begeleiding	3
Het risico op bloedingen tijdens gebruik van dabigatran etexilaat	3
Patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen	4
Behandeling van bloedingscomplicaties	5
Contra-indicaties	6
Aanbevolen dosering en wijze van toediening	7
Overdosering	9
Bepaling van de nierfunctie	9
Omzetting van de behandeling	10
Perioperatieve aanbevelingen	11
• Operaties of invasieve procedures	11
• Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie	12
Stollingstesten en de interpretatie hiervan	13
Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb	14

Dabigatran etexilaat patiëntenwaarschuwingskaart en begeleiding

In de verpakking van dabigatran etexilaat is een Patiëntenwaarschuwingskaart beschikbaar.

Vertel uw patiënten of de verzorger van uw patiënt over de Patiëntenwaarschuwingskaart en dat zij deze te allen tijde bij zich moeten dragen om zorgverleners in te lichten over hun gebruik van dabigatran etexilaat.

Licht uw patiënt of de verzorger van uw pediatrische patiënt in over:

- klachten of symptomen van bloedingen en wanneer de hulp van een zorgverlener moet worden ingeroepen;
- het belang van therapietrouw;
- de noodzaak om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in te lichten over alle geneesmiddelen die de patiënt momenteel gebruikt;
- de noodzaak om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg erover te informeren dat ze dabigatran etexilaat gebruiken als ze een operatie of invasieve procedure moeten ondergaan.

Het risico op bloedingen tijdens gebruik van dabigatran etexilaat

Dabigatran etexilaat moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een verhoogde kans op bloedingen. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen.

Bij klinisch relevante bloedingen moet de behandeling onderbroken worden.

Patiëntenpopulaties met een potentieel hoger risico op bloedingen

Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico (zie Tabel 1) moeten onder nauwlettend medisch toezicht staan met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie, in het bijzonder als risicofactoren gelijktijdig voorkomen.

Een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, dient onderzocht te worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding. Indien klinisch relevante bloedingen optreden, dient de behandeling onderbroken te worden.

Tabel 1 Risicofactoren die de kans op een bloeding verhogen.	
Factoren die de dabigatranplasma'spiegels verhogen	<ul style="list-style-type: none"> • Sterke P-gp[†]-remmers (zie rubriek Contra-indicaties) • Comedicatie met lichte tot matige P-gp remmers (bv. amiodaron, verapamil, kinidine en ticagrelor)
Farmacodynamische interacties	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylzuur en andere bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel • NSAID's[†] • SSRI's of SNRI's[†] • Andere geneesmiddelen die een verminderde hemostase kunnen veroorzaken
Aandoeningen/ingrepen met bijzonder risico op bloeding	<ul style="list-style-type: none"> • Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen • Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes • Oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux • Recent biopt, groot trauma • Bacteriële endocarditis

[†]P-gp: P-glycoproteïne; NSAID: niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen; SSRI's: selectieve serotonineheropnameremmers; SNRI's: selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers

Behandeling van bloedingscomplicaties

Voor volwassen patiënten is het specifieke antidotum idarucizumab beschikbaar in situaties van levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran etexilaat verwijderen.

Afhankelijk van de klinische situatie moet een passende standaardbehandeling worden gestart; bv. chirurgische hemostase of aanvulling van het bloedvolume worden ondernomen.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de andere hulpstoffen
- eGFR <50 mL/min/1.73m²
- Actieve, klinisch significante bloedingen
- Laesie of aandoening die als een significante risicofactor voor majeure bloedingen wordt beschouwd. Hiertoe kunnen behoren:
 - bestaande of recente gastrointestinale ulceratie;
 - aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen;
 - recent letsel aan hersenen of ruggenmerg;
 - recente operatie van de hersenen, ruggenmerg of ogen;
 - recente intracranieële bloeding;
 - bekende of vermoede oesofagusvarices;
 - arterioveneuze malformaties;
 - vasculaire aneurysma's of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen.
- Gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia zoals bv.
 - ongefractioneerde heparine (UFH);
 - laagmoleculairgewicht heparines (enoxaparine, dalteparine enz.);
 - heparinederivaten (fondaparinux enz.);
 - orale anticoagulantia (warfarine, rivaroxaban, apixaban enz.);

behalve onder specifieke omstandigheden.

Dit betreft het omschakelen van antistollingsbehandeling, wanneer UFH wordt gegeven in een dosis die nodig is om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden.

- Verminderde werking van de lever of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving
- Gelijktijdige behandeling met de volgende sterke P-glycoproteïneremmers: systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, dronedarone en de vaste dosiscombinatie glecaprevir/pibrentasvir.
- Patiënten met een kunsthartklep die een antistollingsbehandeling nodig hebben

Aanbevolen dosering en wijze van toediening

Dabigatran etexilaat capsules zijn voor oraal gebruik. De dosis die wordt vermeld in de doseringstabel dient te worden voorgeschreven op basis van het gewicht en de leeftijd van het kind (zie tabel 2).

De doseringstabel hieronder geeft de enkelvoudige dosis aan die tweemaal daags moet worden toegediend met een doseringsinterval dat zo dicht als mogelijk 12 uren benaderd.

Dabigatran etexilaat moet tweemaal daags worden ingenomen, één dosis 's ochtends en één dosis 's avonds, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Het doseringsinterval moet zo dicht mogelijk 12 uren benaderen.

Dabigatran etexilaat 75 mg, 110 mg, 150 mg capsules

Dabigatran etexilaat capsules kunnen worden gebruikt bij pediatrische patiënten van 8 jaar of ouder die de capsules in hun geheel kunnen doorslikken. De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Dabigatran etexilaat capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water om afgifte in de maag te vergemakkelijken.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd de capsule niet te openen, omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 5.2 en 6.6 van de SmPC).

De aanbevolen dosis is gebaseerd op het gewicht en de leeftijd van de patiënt, zoals weergegeven in tabel 2. De dosis moet in de loop van de behandeling worden aangepast aan het gewicht en de leeftijd. Voor gewichts- en leeftijdscombinaties die niet in de doseringstabel zijn opgenomen, kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Tabel 2**Enkelvoudige en totale dagelijkse dosis dabigatran etexilaat in milligram (mg) volgens gewicht in kilogram (kg) en leeftijd in jaren van de patiënt**

Gewichts- /leeftijdscombinatie		Enkelvoudige dosis in mg	Totale dagelijkse dosis in mg
Gewicht in kg	Leeftijd in jaren		
11 tot < 13	8 tot < 9	75	150
13 tot < 16	8 tot < 11	110	220
16 tot < 21	8 tot < 14	110	220
21 tot < 26	8 tot < 16	150	300
26 tot < 31	8 tot < 18	150	300
31 tot < 41	8 tot < 18	185	370
41 tot < 51	8 tot < 18	220	440
51 tot < 61	8 tot < 18	260	520
61 tot < 71	8 tot < 18	300	600
71 tot < 81	8 tot < 18	300	600
> 81	10 tot < 18	300	600

Enkelvoudige doses waarvoor meer dan één capsule nodig is:

300 mg: twee capsules van 150 mg of vier capsules van 75 mg

260 mg: één capsule van 110 mg plus één capsule van 150 mg of
één capsule van 110 mg plus twee capsules van 75 mg

220 mg: twee capsules van 110 mg

185 mg: één capsule van 75 mg plus één capsule van 110 mg

150 mg: één capsule van 150 mg of
twee capsules van 75 mg

Overdosering

Overmatige antistolling kan een onderbreking van de behandeling met dabigatran etexilaat vereisen. Aangezien dabigatran etexilaat voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Aangezien de eiwitbinding laag is, kan dabigatran etexilaat worden gedialyseerd; er bestaat beperkte klinische ervaring bij volwassenen die de bruikbaarheid van deze benadering in klinisch onderzoek aangeeft.

Dabigatran etexilaat overdosering kan bloedingen tot gevolg hebben. In geval van bloedingscomplicaties moet de behandeling worden stopgezet en de oorzaak van de bloeding worden achterhaald (zie rubriek Behandeling van bloedingscomplicaties).

Bepaling van de nierfunctie

- Voordat de behandeling wordt ingesteld, moet de glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) worden geschat met behulp van de formule van Schwartz (de methode voor creatininebepaling dient bij het plaatselijk laboratorium te worden gecontroleerd).
- Het behandelen met dabigatran etexilaat van pediatrische patiënten met $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ is gecontra-indiceerd (zie rubriek Contra-indicaties).
- Patiënten met een $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ moeten worden behandeld met de dosis zoals beschreven in de doseringstabel hierboven (zie tabel 2).

Omzetting van de behandeling

Omzetten van dabigatran etexilaat naar parenterale anticoagulantia

Het wordt aanbevolen 12 uur te wachten na de laatste dosis dabigatran etexilaat voordat wordt overgestapt op een parenteraal anticoagulans.

Omzetten van parenterale anticoagulantia naar dabigatran etexilaat

Stop de behandeling met parenterale anticoagulantia en start de eerste dosis dabigatran etexilaat 0-2 uur vóórdat de eerstvolgende geplande dosis van de initiële behandeling gepland was. In het geval van continue behandeling (bv. intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) wordt de eerste dosis dabigatran etexilaat gegeven op het moment van staken van de continue behandeling.

Omzetten van dabigatran etexilaat naar vitamine K-antagonisten (VKA)

Patiënten starten met VKA 3 dagen vóór het stopzetten van dabigatran etexilaat.

Omdat dabigatran etexilaat invloed kan hebben op de international normalised ratio (INR), zal de INR het effect van VKA's pas beter weergeven als dabigatran etexilaat gedurende ten minste 2 dagen is gestopt. Tot dan moeten de INR-waarden met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Omzetten van vitamine K-antagonisten (VKA) naar dabigatran etexilaat

Stop de behandeling met VKA.

Zodra de INR-waarde $< 2,0$ is kan dabigatran etexilaat gestart worden.

Perioperatieve aanbevelingen

Operaties of invasieve procedures

Patiënten die dabigatran etexilaat gebruiken, hebben, wanneer zij een operatie of invasieve procedure ondergaan, een verhoogd risico op bloedingen. Daarom kan het nodig zijn om het gebruik van dabigatran etexilaat tijdelijk te staken bij chirurgische ingrepen.

De klaring van dabigatran etexilaat kan bij patiënten met verminderde nierfunctie langer duren. Dit moet overwogen worden voorafgaand aan elke ingreep.

Spoedeisende operaties of spoedeisende ingrepen	Dabigatran etexilaat dient tijdelijk te worden gestaakt. Hemo-dialyse kan dabigatran etexilaat verwijderen. Bij staken van dabigatran etexilaat therapie lopen patiënten het risico op trombose vanwege hun onderliggende ziekte of aandoening.								
Subacute operaties/ingrepen	Dabigatran etexilaat dient tijdelijk te worden gestaakt. Indien mogelijk dient een operatie of ingreep uitgesteld te worden tot ten minste 12 uur na de laatste dosis. Indien de operatie niet uitgesteld kan worden, kan het bloedingsrisico verhoogd zijn. Dit verhoogde bloedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de urgentie van de ingreep.								
Electieve operatie	<p>Indien mogelijk, dient dabigatran etexilaat 24 uur voor een invasieve ingreep of operatie te worden gestaakt. Indien patiënten een hoger risico op bloedingen hebben of een grote operatie ondergaan waarbij totale hemostase mogelijk noodzakelijk is, dient het overwogen te worden om dabigatran etexilaat 2-4 dagen voor de operatie te staken. Regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor pediatrische patiënten:</p> <table border="1" data-bbox="560 1276 1333 1457"> <tr> <td data-bbox="560 1276 943 1335">Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m²)</td> <td data-bbox="951 1276 1333 1335">Dabigatran etexilaat staken vóór een electieve chirurgische ingreep</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1339 943 1367">> 80</td> <td data-bbox="951 1339 1333 1367">24 uur ervoor</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1371 943 1398">50 - 80</td> <td data-bbox="951 1371 1333 1398">2 dagen ervoor</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1402 943 1430">< 50</td> <td data-bbox="951 1402 1333 1457">Niet onderzocht bij deze patiënten (zie rubriek Contra-indicaties).</td> </tr> </table>	Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)	Dabigatran etexilaat staken vóór een electieve chirurgische ingreep	> 80	24 uur ervoor	50 - 80	2 dagen ervoor	< 50	Niet onderzocht bij deze patiënten (zie rubriek Contra-indicaties).
Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)	Dabigatran etexilaat staken vóór een electieve chirurgische ingreep								
> 80	24 uur ervoor								
50 - 80	2 dagen ervoor								
< 50	Niet onderzocht bij deze patiënten (zie rubriek Contra-indicaties).								

Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie

Het risico op spinale of epidurale hematomen kan verhoogd zijn in geval van traumatische of herhaald prikken of door langdurig gebruik van epidurale katheters. Na het verwijderen van de katheter moet ten minste 2 uur verstrijken voordat de eerste dosis dabigatran etexilaat wordt toegediend. Deze patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op neurologische verschijnselen en klachten van spinale en epidurale hematomen.

Stollingstesten en de interpretatie hiervan

De behandeling met dabigatran etexilaat behoeft geen routinematig klinische controle.

Het meten van de antistolling als gevolg van dabigatran etexilaat kan nuttig zijn om overmatige blootstelling aan dabigatran etexilaat te signaleren bij aanvullende risicofactoren.

- **INR**

De INR-test is onbetrouwbaar bij patiënten die dabigatran etexilaat gebruiken, en er zijn foutpositieve verhogingen van de INR-waarde gemeld. INR testen dient daarom niet uitgevoerd te worden.

- **dTT, ECT en aPTT**

De verdunde trombinetijd (dTT), de ecarinestollingstijd (ECT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kunnen nuttige informatie verschaffen, maar de resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de verschillen tussen de testen.

Tijdstip van meting

Anticoagulantie parameters zijn afhankelijk van het tijdstip waarop het bloedmonster wordt genomen en wanneer de laatste dosis ingenomen is. Een afgenomen bloedmonster 2 uur na de inname van dabigatran etexilaat (piekwaarde) zal verschillende (hogere) resultaten geven in alle stollingstesten vergeleken met een bloedmonster dat 10-16 uur (dalperiode) is afgenomen na inname van dezelfde dosis.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

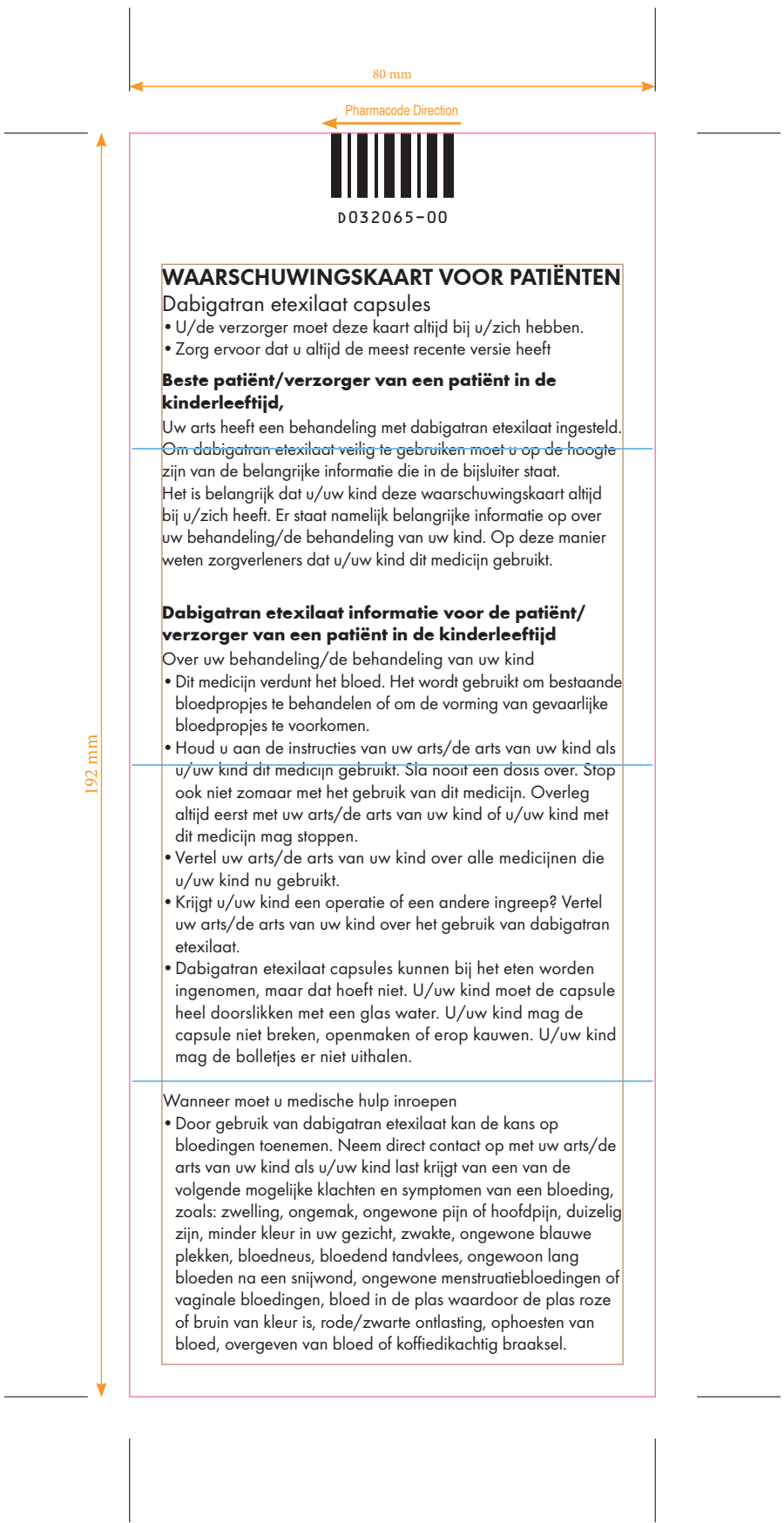
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.


Aanvullende informatie betreffende dabigatran is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Het risico minimalisatiemateriaal is online beschikbaar op www.sandoz.nl/rmm.


U kunt extra materiaal opvragen bij de medische afdeling van Sandoz B.V., te bereiken via + 31 (0)36 524 16 00, of via mi.netherlands@sandoz.com.

Notities



B-612 Graphic Studio ul. Wólczańska 143 90-525 Łódź, Poland +48 42 633 612 7 email: biuro@b612.pl				Artwork creator: Agnieszka Nalewajko		Creation date: 11-Sep-2023		Proof No.: 3			
Artwork Order No.: 300057325		AW identifier No. New: 50100534_D032065-00-NL				AW identifier No. Old: N/A					
Artwork Order description: PAC_DABIGATRAN SDZ_All Strength_NL											
Packaging site:		CM, IN, HYDERABAD, MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED (SZ ESO HUB)									
Dimension:		80 x 192 mm		Printing colours:			Technical colours:				
Tech. Drawing No.:		Dabigatran_Patient_alert_card_80x192_1_L_Mono-lingual_KLD		<input checked="" type="checkbox"/> BLACK			<input checked="" type="checkbox"/> CUTTING <input checked="" type="checkbox"/> DIMENSIONS <input checked="" type="checkbox"/> TEXTFREE <input checked="" type="checkbox"/> GUIDES				
Live text:		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Both		Print enhancements: N/A							
Condensed font:		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No									
Font type:		Futura EF, OCRB									
Minimum font size body text:		8 pt									
Variable data prefixes font size:		N/A									
Braille: N/A											
! PLEASE TURN OVER PRINTING ON !											

	80 mm	
192 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Als u/uw kind valt of een verwonding oploopt (vooral als u/uw kind het hoofd stoot), roep dan direct medische hulp in. • Krijgt u/uw kind last van brandend maagzuur, misselijkheid, overgeven, maagklachten, een opgeblazen gevoel of pijn in de bovenbuik? Stop dan niet met het gebruik van dabigatran etexilaat zonder met uw arts/de arts van uw kind te overleggen. <p>Dabigatran etexilaat informatie voor zorgverleners</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabigatran etexilaat is een oraal antistollingsmiddel (directe trombineremmer). • Dabigatran etexilaat moet mogelijk vóór een chirurgische of andere invasieve ingreep worden gestaakt. • In geval van een grote bloeding moet Dabigatran etexilaat onmiddellijk worden gestaakt. • Een specifiek antidotum (idarucizumab) is beschikbaar voor volwassen patiënten. De effectiviteit en veiligheid van het specifieke antidotum idarucizumab zijn niet vastgesteld bij pediatrische patiënten. (Voor details en meer advies om het antistollingseffect van dabigatran etexilaat mesilaat verwijzen wij naar de Samenvatting van de Productkenmerken van dabigatran etexilaat mesilaat en idarucizumab). • Dabigatran etexilaat wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden; er moet een adequate urineproductie worden gehandhaafd. Dabigatran etexilaat is dialyseerbaar. <p>Vul dit gedeelte in of vraag uw arts/de arts van uw kind om dit voor u/uw kind te doen.</p> <p>Patiëntgegevens</p> <p>Naam van de patiënt</p> <p>Geboortedatum</p> <p>Indicatie voor antistolling</p> <p>Dosis van dabigatran etexilate</p> <div style="text-align: right;">  <p>D032065-00</p> </div> <p style="text-align: center;">50100534-NL</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">Pharmacode Direction</p>	

B-612 Graphic Studio ul. Wólczańska 143 90-525 Łódź, Poland +48 42 633 612 7 email: biuro@b612.pl		Artwork creator: Agnieszka Nalewajko	Creation date: 11-Sep-2023	Proof No.: 3
Artwork Order No.: 300057325	AW identifier No. New: 50100534_D032065-00-NL	AW identifier No. Old: N/A		
Artwork Order description: PAC_DABIGATRAN SDZ_All Strength_NL				
Packaging site: CM, IN, HYDERABAD, MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED (SZ ESO HUB)				
Dimension: 80 x 192 mm	Tech. Drawing No.: Dabigatran_Patient_alert_card_80x192_1_L_Mono-lingual_KLD	Printing colours: ■ BLACK	Technical colours: ■ CUTTING ■ DIMENSIONS ■ TEXTFREE ■ GUIDES	
Live text: <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Both	Condensed font: <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No	Font type: Futura EF, OCRB	Print enhancements: N/A	
Minimum font size body text: 8 pt	Variable data prefixes font size: N/A			
Braille: N/A				
! PLEASE TURN OVER PRINTING ON !				