



RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL

voor voorschrijvers van dabigatran
etexilaat voor behandeling van
pediatrische patiënten



RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL

voor voorschrijvers van dabigatran
etexilaat voor 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 de geboorte 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	5
HET RISICO OP BLOEDINGEN TIJDENS GEBRUIK VAN DABIGATRAN ETEXILAAT	5
PATIËNTENPOPULATIES MET EEN POTENTIEEL HOGER RISICO OP BLOEDINGEN	6
BEHANDELING VAN BLOEDINGSCOMPLICATIES	7
CONTRA-INDICATIES	8
AANBEVOLEN DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING	9
OVERDOSERING	11
BEPALING VAN DE NIERFUNCTIE	11
OMZETTING VAN DE BEHANDELING	12
PERIOPERATIEVE AANBEVELINGEN	13
• OPERATIES OF INVASIEVE PROCEDURES	13
• SPINALE ANESTHESIE/EPIDURALE ANESTHESIE/LUMBAALPUNCTIE	14
STOLLINGSTESTEN EN DE INTERPRETATIE HIERVAN	15
MELDING VAN VERMOEDELIJKE BIJWERKINGEN	16

DABIGATRAN ETEXILAAAT PATIËNTENWAARSCHUWINGS- KAART 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 ETEXILAAAT



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 dabigatranplasmaspiegels 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 intracraniële 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 is voor oraal gebruik. De dosis die wordt vermeld in de relevante doseringstabel van een formulering dient te worden voorgeschreven op basis van het gewicht en de leeftijd van het kind.

De doseringstabellen hieronder geven 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 ETEXILAAAT 75 MG, 110 MG, 150 MG CAPSULES

Dabigatran etexilaat capsules kunnen worden gebruikt bij pediatrische patiënten van 8 jaar of ouder die de capsules 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 ml/min/1,73 m² is gecontra-indiceerd (zie rubriek Contra-indicaties).
- Patiënten met een eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² moeten worden behandeld met de dosis zoals beschreven in de doseringstabel hierboven (zie tabellen 1 en 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 vóóordat 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



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. Hemodialyse 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

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:

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 fout-positieve verhogingen van de INR-waarde gemeld. INR testen dient daarom niet uitgevoerd te worden.

• dTT, ECT en aPTT

De verdunde trombinetijd (dTT), de ecarine-stollingstijd (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.

MELDING VAN VERMOEDELIJKE BIJWERKINGEN



Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl).

Bijwerkingen en medicatiefouten kunnen gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staat vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

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

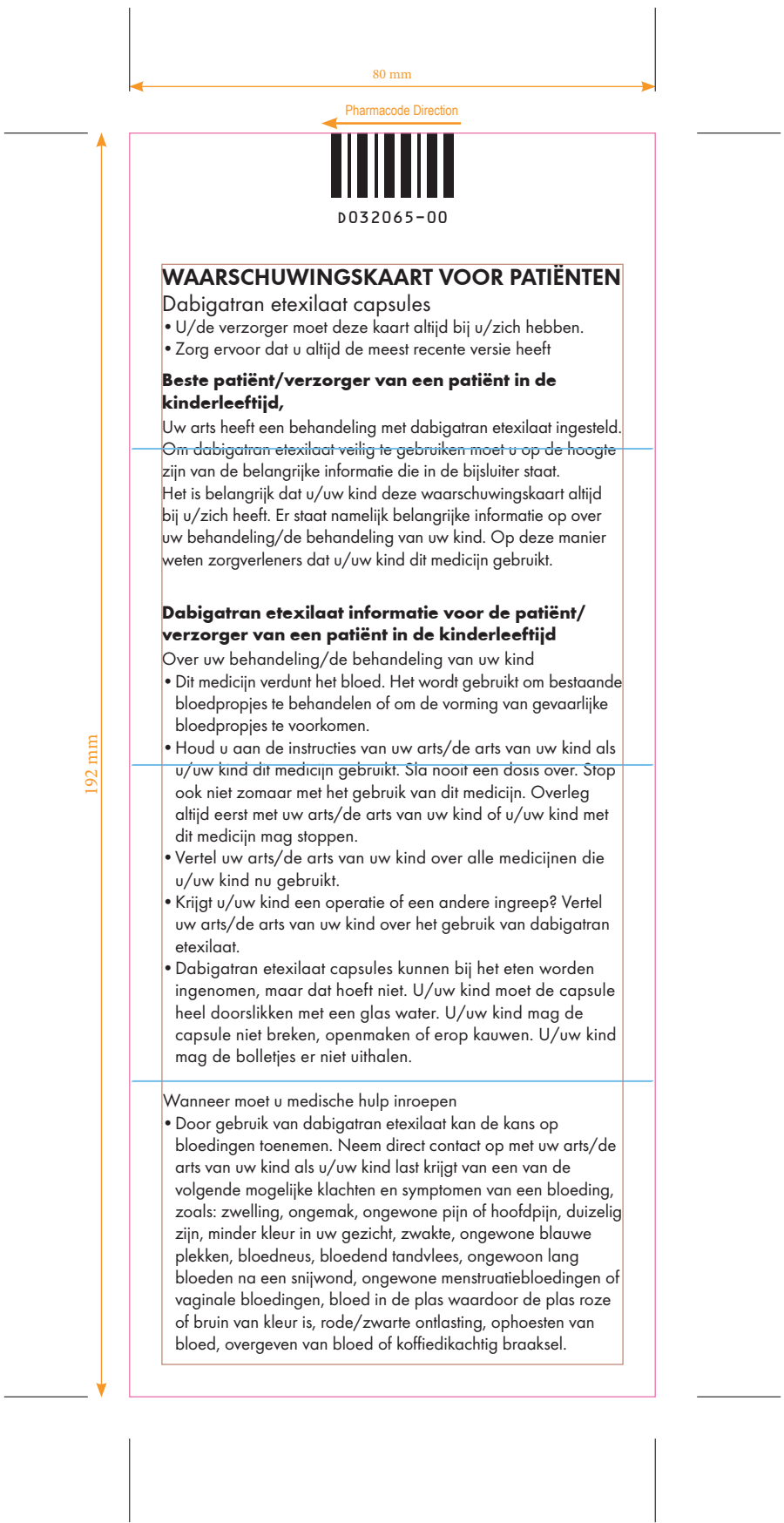
Het risico minimalisatiemateriaal is online beschikbaar op www.sandoz.nl/rmm


**U kunt extra materiaal opvragen via:
Sandoz B.V.,
telefoonnummer 036 524 1600
email: medicalinfo.nl@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 !				