



RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL

voor voorschrijvers van dabigatran
etexilaat om het risico op
bloedingen te verkleinen

RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL

voor voorschrijvers van dabigatran
etexilaat om het risico op
bloedingen te verkleinen

De risico minimalisatie materialen voor dabigatran etexilaat, zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

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

HET RISICO OP BLOEDINGEN TIJDENS GEBRUIK VAN DABIGATRAN	5
PATIËNTENPOPULATIES MET EEN POTENTIEEL HOGER RISICO OP BLOEDINGEN	5
AANBEVOLEN DOSERING	7
AANBEVOLEN DOSERING VOOR PATIËNTENPOPULATIES MET EEN POTENTIEEL HOGER RISICO OP BLOEDINGEN	8
GEBRUIKSDUUR	10
CONTRA-INDICATIES	11
UITLEG OVER DE INNAME VAN DABIGATRAN	12
• Bepaling van de nierfunctie bij alle patiënten	12
• Omzetting van de behandeling	13
PERIOPERATIEVE AANBEVELINGEN	16
• Operaties of invasieve procedures	16
• Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie	17
STOLLINGSTESTEN EN DE INTERPRETATIE HIERVAN	18
OVERDOSERING	20
BEHANDELING VAN BLOEDINGSCOMPLICATIES	20
DABIGATRAN PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART EN BEGELEIDING	21
MELDING VAN VERMOEDELIJKE BIJWERKINGEN	21

HET RISICO OP BLOEDINGEN TIJDENS GEBRUIK VAN DABIGATRAN



Dabigatran 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 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

<p>Farmacodynamische en -kinetische factoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd \geq 75 jaar
<p>Factoren die de dabigatranplasmaspiegels verhogen</p>	<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)
<p>Farmacodynamische interacties</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylzuur en andere bloedplaatjes-aggregatieremmers zoals clopidogrel • NSAID • SSRI's of SNRI's[#] • Andere geneesmiddelen die een verminderde hemostase kunnen veroorzaken
<p>Aandoeningen/ingrepen met bijzonder risico op bloeding</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen • Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes • Recent biopt, 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 2 dd	150mg 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 2 dd wanneer het trombo-embolisch risico laag is en het bloedingsrisico hoog	
> 80 jaar	Verlaag dosering tot 150 mg [†]	Verlaag dosering tot 110 mg 2 dd	

Verminderde nierfunctie

Licht (CrCL 50-80 ml/min)	Aanpassing niet nodig	Aanpassing niet nodig
Matig (CrCL 30-50 ml/min)	Verlaag dosering tot 150 mg [†] ; Overweeg doseringsverlaging tot 75 mg 1dd bij gelijktijdige verapamilbehandeling	Overweeg doseringsverlaging tot 110 mg 2 dd wanneer het bloedingsrisico hoog is
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 2 dd
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 2 dd
---	-----------------------	--

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


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 bestand deel of voor één van de andere hulpstoffen
 - Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30ml/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 antistollings behandeling, 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 dosis combinatie 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:

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

Voor creatinine in $\mu\text{mol/l}$:

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

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 vóórdát 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)

- CrCL ≥ 50 ml/min, start met VKA 3 dagen vóór het stopzetten van dabigatran
- 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.



**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	<p>Dabigatran dient tijdelijk te worden gestaakt. Wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (idarucizumab) voor dabigatran beschikbaar.</p> <p>Bij neutralisatie van dabigatran therapie lopen patiënten het risico op trombose vanwege hun onderliggende ziekte of aandoening.</p> <p>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.</p>
Subacute operaties/ingrepen	<p>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 bleedingsrisico verhoogd zijn. Dit verhoogde bleedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de urgentie van de ingreep (voor cardioversie zie boven).</p>

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 dabigatran-plasmaconcentratie 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 stollings-testen 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 urine-productie 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 BLOEDINGSCOMPPLICATIES



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 PATIËNTEN- WAARSCHUWINGSKAART 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 etexilaat is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl

Het risico minimalisatiemateriaal is online beschikbaar op:

<https://www.centrafarm.nl/voorlichting>.

**U kunt extra materiaal opvragen bij :
Pharmaceutical Affairs afdeling van
Centrafarm via telefoonnummer:**

+31 76 508 1000, of via e-mail:

dso.nl@centrafarm.nl



NOTITIES





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 ETEXILAAAT PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART EN BEGELEIDING	5
HET RISICO OP BLOEDINGEN TIJDENS GEBRUIK VAN DABIGATRAN ETEXILAAAT	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	12
BEPALING VAN DE NIERFUNCTIE	12
OMZETTING VAN DE BEHANDELING	13
PERIOPERATIEVE AANBEVELINGEN	14
• OPERATIES OF INVASIEVE PROCEDURES	14
• SPINALE ANESTHESIE/EPIDURALE ANESTHESIE/LUMBAALPUNCTIE	15
STOLLINGSTESTEN EN DE INTERPRETATIE HIERVAN	16
MELDING VAN VERMOEDELIJKE BIJWERKINGEN	17

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.

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.

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

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 intracraniale 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. Bij omschakeling tussen formuleringen kan het nodig zijn om de voorgeschreven dosis aan te passen. De dosis die wordt vermeld in de doseringstabel hieronder dient te worden voorgeschreven op basis van het gewicht en de leeftijd van het kind.

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 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 relevante 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. 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 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 etexilaat is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiters op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Het risico minimalisatiemateriaal is online beschikbaar op:

<https://www.centrafarm.nl/voorlichting>.

U kunt extra materiaal opvragen bij :

De afdeling Farmacovigilantie van Centrafarm via telefoonnummer:

+31 76 508 1000

e-mail: dso.nl@centrafarm.nl

PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART

Dabigatran etexiltaat Centrafarm capsules

dabigatran etexiltaat

- U/de verzorger moet deze kaart altijd bij u/zich hebben.
- Zorg ervoor dat u altijd de meest recente versie heeft.

Beste patiënt/verzorger van een patiënt in de kinderleeftijd.

U/uw kind krijgt Dabigatran etexiltaat Centrafarm van de arts. In de bijsluiter staat belangrijke informatie over dit medicijn. Zo kunt u dit medicijn veilig gebruiken. Het is belangrijk dat u/uw kind deze waarschuwingskaart altijd bij u/zich heeft. Er staat namelijk belangrijke informatie op over uw behandeling/de behandeling van uw kind. Op deze manier weten zorgverleners dat u/uw kind dit medicijn gebruikt.

Dabigatran etexiltaat Centrafarm informatie voor de patiënt/ verzorger van een patiënt in de kinderleeftijd

- Over uw behandeling/de behandeling van uw kind
- Dit medicijn verdunt het bloed. Het wordt gebruikt om bestaande bloedpropjes te behandelen of om de vorming van gevaarlijke bloedpropjes te voorkomen.
 - Houd u aan de instructies van uw arts/de arts van uw kind als u/uw kind dit medicijn gebruikt. Sla nooit een dosis over. Stop ook niet zomaar met het gebruik van dit medicijn. Overleg altijd eerst met uw arts/de arts van uw kind of u/uw kind met dit middel mag stoppen.
 - Vertel uw arts/de arts van uw kind over alle medicijnen die u/uw kind nu gebruikt.
 - Krijgt u/uw kind een operatie of een andere ingreep? Vertel uw arts/de arts van uw kind over het gebruik van Dabigatran etexiltaat Centrafarm.
 - Dabigatran etexiltaat Centrafarm capsules kunnen bij het eten worden ingenomen, maar dat hoeft niet. U/uw kind moet de capsule heel doorslikken met een glas water. U/uw kind mag de capsule niet breken, openmaken of erop kauwen. U/uw kind mag de bolletjes er niet uithalen.

Wanneer moet u medische hulp inroepen?

- Door gebruik van Dabigatran etexiltaat Centrafarm kan de kans op bloedingen toenemen. Neem direct contact op met uw arts/de arts van uw kind als u/uw kind last krijgt van klachten en symptomen van een bloeding, zoals: zwelling, ongemak, ongewone pijn of hoofdpijn, duizelig zijn, minder kleur in uw gezicht, zwakte, ongewone blauwe plekken, bloedneus, bloedend tandvlees, ongewoon lang bloeden na een snijwond, ongewone menstratiebloedingen of vaginale bloedingen, bloed in de plas, waardoor de plas roze of bruin van kleur is, rode/zwarte ontlasting, ophoesten van bloed, overgeven van bloed of koffiedikachtig braaksel.
- 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 etexiltaat Centrafarm zonder met uw arts/de arts van uw kind te overleggen.

Dabigatran informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- Dabigatran etexiltaat Centrafarm is een oraal antistollingsmiddel (directe trombineremmer).
- Dabigatran etexiltaat Centrafarm moet mogelijk vóór een chirurgische of andere invasieve ingreep worden gestaakt.
- In geval van een grote bloeding moet Dabigatran etexiltaat Centrafarm onmiddellijk worden gestaakt.
- Een specifiek antidotum (idarucizumab) is beschikbaar voor volwassen patiënten. De werkzaamheid en veiligheid van het specifieke antidotum idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Voor details en voor meer advies voor het tegengaan van het antistollingseffect van Dabigatran, Centrafarm zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Dabigatran etexiltaat Centrafarm en idarucizumab.
- Dabigatran etexiltaat Centrafarm wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden; er moet een adequate urineproductie worden gehandhaafd. Dabigatran etexiltaat Centrafarm is dialyseerbaar.

Vul dit gedeelte in of vraag uw arts/de arts van uw kind om dit voor u/uw kind te doen.

Patiëntgegevens

Naam van de patiënt

Geboortedatum

Indicatie voor de antistolling

Dosis van Dabigatran etexiltaat Centrafarm