



**Ratgeber
für Angehörige der Heilberufe
zur Verordnung von
Dabahib®-Hartkapseln (Dabigatranetexilat)**

Die Empfehlungen in diesem Ratgeber gelten nur für die Anwendung von *Dabahib®-Hartkapseln* bei Kindern und Jugendlichen

Dieser Ratgeber zur Anwendung von *Dabahib®-Hartkapseln* enthält Sicherheitshinweise, um das Blutungsrisiko zu vermindern.

Inhalt

- Indikation
- Kontraindikationen
- Dosierung
- Besondere Patientengruppen mit potentiell erhöhtem Blutungsrisiko
- Perioperatives Management der Antikoagulation
- Gerinnungstests und deren Interpretation
- Überdosierung
- Management von Blutungskomplikationen
- Patientenausweis und Patientenberatung

Bitte beachten Sie auch die Fachinformationen zu *Dabahib®-Hartkapseln*.

Indikation

Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von unter 18 Jahren.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen sonstige Bestandteile
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z.B. beinhalten:
 - akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen
 - maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko
 - kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen
 - kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen
 - kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen
 - bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen
 - arteriovenöse Fehlbildungen
 - vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B.:
 - unfraktionierte Heparine
 - niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.)
 - Heparinderivate (Fondaparinux etc.)
 - orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen angewendet wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten.
- Beeinträchtigung der Leberfunktion oder eine Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt
- Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir
- Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen

Dosierung

Zur Behandlung von VTE bei Kindern und Jugendlichen ist die Behandlung im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans zu beginnen. Zur Prävention von rezidivierenden VTE ist die Behandlung im Anschluss an die vorhergehende Behandlung zu beginnen.

Dabigatranetexilat 75 mg / 110 mg / 150 mg-Hartkapseln können bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen angewendet werden, die in der Lage sind, die Hartkapseln im Ganzen zu schlucken. Die empfohlene Dosis richtet sich nach Körpergewicht und Alter des Patienten und ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Im weiteren Verlauf der Behandlung sollte die Dosis je nach Körpergewicht und Alter angepasst werden. Zu Kombinationen aus Körpergewicht und Alter, die nicht in der Dosierungstabelle angegeben sind, können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Dabigatranetexilat-Hartkapseln sollen **zweimal täglich** eingenommen werden: eine Dosis morgens und eine Dosis abends, jeden Tag etwa zur gleichen Zeit. Das Dosierungsintervall soll möglichst 12 Stunden betragen.

Bei Wechsel der Formulierung ist möglicherweise eine Änderung der verschriebenen Dosis notwendig.

*Tabelle 1: Dabigatranetexilat-Einzeldosen und -Tagesgesamtdosen in Milligramm (mg)
nach Körpergewicht in Kilogramm (kg) und Alter des Patienten in Jahren*

Körpergewicht/Alter-Kombinationen		Einzeldosis in mg	Tagesgesamtdosis in mg
Körpergewicht in kg	Alter in Jahren		
11 bis < 13	8 bis < 9	75	150
13 bis < 16	8 bis < 11	110	220
16 bis < 21	8 bis < 14	110	220
21 bis < 26	8 bis < 16	150	300
26 bis < 31	8 bis < 18	150	300
31 bis < 41	8 bis < 18	185	370
41 bis < 51	8 bis < 18	220	440
51 bis < 61	8 bis < 18	260	520
61 bis < 71	8 bis < 18	300	600
71 bis < 81	8 bis < 18	300	600
≥ 81	10 bis < 18	300	600

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**Einzeldosen, die eine Kombination aus mehr als einer Hartkapsel erfordern**

300 mg:	zwei 150 mg-Hartkapseln oder vier 75-mg-Hartkapseln
260 mg:	eine 110 mg- und eine 150-mg-Hartkapsel oder eine 110 mg- und zwei 75-mg-Hartkapseln
220 mg:	zwei 110 mg-Hartkapseln
185 mg:	eine 75 mg- und eine 110-mg-Hartkapsel
150 mg:	eine 150 mg-Hartkapsel oder zwei 75 mg-Hartkapseln

Anwendungsdauer

Die Therapiedauer sollte nach Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses individuell angepasst werden.

Empfehlung zur Überprüfung der Nierenfunktion

- Vor Beginn der Behandlung ist die eGFR anhand der Schwartz-Formel zu schätzen (Methode zur Kreatinin-Bestimmung mit lokalem Labor abgleichen).
- Bei Kindern und Jugendlichen mit einer eGFR < 50 ml/min/1,73 m² ist eine Behandlung mit Dabigatranetexilat kontraindiziert.
- Patienten mit einer eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² sollten mit der geeigneten Dosis gemäß Tabelle 1 behandelt werden.

Während der Behandlung ist die Nierenfunktion in bestimmten klinischen Situationen, in denen der Verdacht auf eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion besteht (z.B. bei Hypovolämie, Dehydrierung und Anwendung bestimmter Begleitmedikamente), zu überprüfen.

Umstellung***Von Dabigatranetexilat auf ein parenterales Antikoagulans:***

Es wird empfohlen, nach der letzten Dosis 12 Stunden zu warten, bevor von Dabigatranetexilat auf ein parenterales Antikoagulans umgestellt wird.

Von einem parenteralen Antikoagulans auf Dabigatranetexilat:

Die parenterale Antikoagulation ist zu beenden und Dabigatranetexilat ist 0-2 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Anwendung des Alternativpräparates oder bei fortlaufender Behandlung (z.B. intravenöse Behandlung mit unfraktioniertem Heparin) zum Zeitpunkt des Absetzens einzunehmen.

Von Dabigatranetexilat auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA):

Die Behandlung mit VKA ist 3 Tage vor dem Ende der Dabigatranetexilat- Behandlung zu beginnen. Da Dabigatranetexilat die International Normalised Ratio (INR)-Werte beeinflussen kann, zeigt sich die Wirkung des VKA im INR-Test frühestens zwei Tage nach Abbruch der Dabigatranetexilat-Behandlung. Bis zu diesem Zeitpunkt sind die INR-Werte mit Vorsicht zu interpretieren.

Von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf Dabigatranetexilat:

Eine Behandlung mit VKA ist zu beenden. Die Anwendung von Dabigatranetexilat kann erfolgen, sobald der INR-Wert < 2,0 ist.

Art der Anwendung

Dabigatranetexilat-Hartkapseln sind zum Einnehmen bestimmt.

- Die Hartkapseln können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapseln werden unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt, um den Transport in den Magen zu erleichtern.
- Die Hartkapseln nicht öffnen oder zerkauen, weil dies das Risiko für Blutungen erhöhen kann.

Besondere Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (siehe Tabelle 2) sind über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg klinisch engmaschig zu überwachen (Kontrolle auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie), insbesondere bei Kombination von Risikofaktoren.

Im Falle eines unerklärlichen Abfalls des Hämoglobin- und/oder Hämatokritwertes oder des Blutdrucks ist nach einer Blutungsstelle zu suchen.

Bei Auftreten einer klinisch relevanten Blutung sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Weitere Informationen siehe Abschnitt Blutgerinnungstests und deren Interpretation.

Die Wirksamkeit und Sicherheit des spezifischen Antidots Idarucizumab zur raschen Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatranetexilat ist bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen. Dabigatranetexilat kann durch Hämodialyse eliminiert werden.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Kindern und Jugendlichen mit Risikofaktoren vor, einschließlich Patienten mit aktiver Meningitis, Enzephalitis und intrakraniellm Abszess. Bei diesen Patienten ist Dabigatranetexilat nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.

Tabelle 2: Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können

	Risikofaktor
<i>Faktoren, die den Dabigatranetexilat-Plasmaspiegel erhöhen</i>	<p><u>Erhebliche Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Starke P-Glykoproteinhemmer (siehe Abschnitt Kontraindikationen) - Gleichzeitige Behandlung mit leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern (z.B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin und Ticagrelor) - Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatranetexilat und P-Glykoproteinhemmern wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht, kann jedoch das Blutungsrisiko erhöhen
<i>Pharmakodynamische Wechselwirkungen</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel - Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) - Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) - Weitere Arzneimittel, welche die Hämostase beeinträchtigen können
<i>Erkrankungen/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen - Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte - Kürzlich durchgeführte Biopsie oder kürzlich aufgetretenes schweres Trauma - Bakterielle Endokarditis - Ösophagitis, Gastritis oder gastroösophagealer Reflux

Perioperatives Management der Antikoagulation

Chirurgische und sonstige medizinische Eingriffe

Für Patienten, die mit Dabigatranetexilat behandelt werden und bei denen ein chirurgischer oder sonstiger medizinischer Eingriff durchgeführt wird, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Deshalb kann bei solchen Eingriffen ein vorübergehendes Absetzen von Dabigatranetexilat erforderlich sein.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Dabigatranetexilat-Clearance verlängert sein. Dies ist vor Eingriffen zu berücksichtigen.

Notfalloperationen oder andere dringende Eingriffe

Die Anwendung von Dabigatranetexilat ist vorübergehend zu unterbrechen. Dabigatranetexilat kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Durch die Beendigung der Dabigatranetexilat-Therapie werden die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung ausgesetzt.

Subakute chirurgische Eingriffe / Operationen

Die Anwendung von Dabigatranetexilat ist vorübergehend zu unterbrechen. Ein Eingriff hat, wenn möglich, frühestens 12 Stunden nach der letzten Dosis zu erfolgen. Wenn der Eingriff nicht verschoben werden kann, kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Blutungsrisiko und Dringlichkeit des Eingriffs sind gegeneinander abzuwägen.

Elektive Operationen

Dabigatranetexilat ist, wenn möglich, mindestens 24 Stunden vor einem chirurgischen Eingriff abzusetzen. Bei Patienten mit einem höheren Blutungsrisiko oder bei größeren Eingriffen, bei denen eine komplette Blutstillung erforderlich ist, kann es notwendig sein, die Anwendung von Dabigatranetexilat 2-4 Tage vor dem Eingriff zu beenden.

Regeln zum Absetzen vor chirurgischen oder sonstigen medizinischen Eingriffen bei Kindern und Jugendlichen sind in Tabelle 3 angeführt.

Tabelle 3: Regeln zum Absetzen vor chirurgischen oder sonstigen medizinischen Eingriffen bei Kindern und Jugendlichen

Nierenfunktion (eGFR in ml/min/1,73 m ²)	Dabigatranetexilat vor einem elektiven Eingriff absetzen
> 80	24 Stunden vorher
50 - 80	2 Tage vorher
< 50	Diese Patienten wurden nicht in Studien untersucht (siehe Abschnitt Kontraindikationen).

Spinalanästhesie/Epiduralanästhesie/Lumbalpunktion

Bei Eingriffen wie Spinalanästhesie kann eine voll funktionierende Hämostase notwendig sein. Das Risiko von Spinal- oder Epiduralhämatomen kann bei traumatischer oder wiederholter Punktion und bei längerem Einsatz von Epiduralkathetern erhöht sein. Nach dem Entfernen eines Katheters ist bis zur Einnahme der ersten Dabigatranetexilat-Dosis ein Abstand von mindestens 2 Stunden einzuhalten. Bei diesen Patienten sind häufige Kontrollen auf neurologische Anzeichen und Symptome von Spinal- oder Epiduralhämatomen erforderlich.

Postoperative Phase

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabigatranetexilat hat nach dem invasiven oder chirurgischen Eingriff so bald wie möglich zu erfolgen, vorausgesetzt, dass die klinische Situation dies erlaubt und eine ausreichende Hämostase wieder hergestellt wurde.

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder Patienten mit dem Risiko einer übermäßigen Exposition, insbesondere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, sind mit Vorsicht zu behandeln.

Gerinnungstests und deren Interpretation

Obwohl die Anwendung dieses Arzneimittels im Allgemeinen keine routinemäßige Überwachung der Gerinnungshemmung erfordert, kann die Messung der Gerinnungshemmung in Verbindung mit Dabigatranetexilat sinnvoll sein, um eine übermäßige Exposition gegenüber Dabigatranetexilat bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren festzustellen.

Bei Patienten, die Dabigatranetexilat erhalten, ist die Messung des *International-Normalised-Ratio*- (INR-)Wertes unzuverlässig. Es liegen Berichte von falsch positiv erhöhten INR-Werten vor. INR-Werte sind deshalb nicht zu messen.

Eine quantitative Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT), der *Ecarin-clotting-Zeit* (ECT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) kann hilfreiche Informationen liefern, die gemessenen Werte sind jedoch aufgrund der Variabilität zwischen den einzelnen Tests mit Vorsicht zu interpretieren.

Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Dabigatranetexilat-Plasmakonzentration und dem Grad der antikoagulierenden Wirkung, basierend auf Phase-II-Studien. Dabigatranetexilat führt zu einer Verlängerung der Thrombinzeit (TZ), der *Ecarin-clotting-Zeit* (ECT) und der aPTT.

Mit Hilfe einer kalibrierten quantitativen dTT-Analyse kann die Dabigatranetexilat-Plasmakonzentration abgeschätzt und mit den zu erwartenden Dabigatranetexilat-Plasmakonzentrationen verglichen werden. Wenn die Ergebnisse der Dabigatranetexilat-Plasmakonzentrationen, die mit der kalibrierten dTT-Analyse bestimmt wurden, an oder unterhalb der Nachweisgrenze liegen, ist ein zusätzlicher Test der Gerinnungshemmung, wie z.B. TZ, ECT oder aPTT, in Betracht zu ziehen.

Die ECT kann ein direktes Maß für die Aktivität von direkten Thrombininhibitoren darstellen.

Der weit verbreitete aPTT-Test bietet eine grobe Abschätzung des Ausmaßes der Gerinnungshemmung unter Dabigatranetexilat. Der aPTT-Test weist jedoch eine eingeschränkte Sensitivität auf und ist ungeeignet zur präzisen Quantifizierung der gerinnungshemmenden Wirkung, insbesondere bei hohen Plasmakonzentrationen von Dabigatranetexilat. Obwohl hohe aPTT-Werte mit Vorsicht zu interpretieren sind, weist ein hoher aPTT-Wert darauf hin, dass ein Patient antikoaguliert ist.

Überdosierung

Bei übermäßiger Gerinnungshemmung muss die Behandlung mit Dabigatranetexilat unter Umständen unterbrochen werden. Da Dabigatranetexilat überwiegend renal ausgeschieden wird, ist eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Aufgrund der geringen Plasmabindung ist Dabigatranetexilat dialysierbar; es liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor, die den Nutzen dieses Ansatzes in klinischen Prüfungen zeigen. Eine Überdosierung von Dabigatranetexilat kann zu Blutungen führen. Im Falle hämorrhagischer Komplikationen ist die Behandlung abubrechen und die Blutungsquelle festzustellen (siehe Abschnitt *Management von Blutungskomplikationen*).

Management von Blutungskomplikationen

Die Wirksamkeit und Sicherheit des spezifischen Antidots Idarucizumab ist bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen. Dabigatranetexilat kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Abhängig von der klinischen Situation sollte eine geeignete unterstützende Behandlung, z. B. chirurgische Hämostase oder Blutvolumenersatz eingeleitet werden.

Patientenausweis und Patientenberatung

Ein Patientenausweis wird dem Patienten in jeder Packung zur Verfügung gestellt. Der Patient oder die Betreuungsperson eines pädiatrischen Patienten sind zu instruieren, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen und diesen dem medizinischen Fachpersonal vor jeder Behandlung vorzulegen. Der Patientenausweis ist dem Patienten oder der Betreuungsperson eines pädiatrischen Patienten zu erklären. Patienten oder die Betreuungspersonen sollen über Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist, beraten werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

Kontakt Daten des Zulassungsinhabers

Für Informationen und Fragen zum Risikomanagement wenden Sie sich bitte an:

G.L. Pharma GmbH

Schloßplatz 1, A-8502 Lannach

Tel.: +43 (0)3136 82577-0

Fax: +43 (0)3136 82577-292

E-Mail: pv@gl-pharma.at

Diese Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe sowie alle anderen behördlich genehmigten Schulungsmaterialien und Produktinformationen zu *Dabahib®-Hartkapseln* sind zum Download auf der Webseite <https://gl-pharma.com/de/services/downloads/> verfügbar.

Druckexemplare können direkt bei G.L. Pharma GmbH telefonisch oder per E-Mail bestellt werden:

Tel.: +43 (0)3136 82577-0

E-Mail: medanfragen@gl-pharma.at

Informationen zum Datenschutz und darüber, wie G.L. Pharma GmbH personenbezogene Daten verwendet, finden Sie hier: <https://gl-pharma.com/de/datenschutzerklaerung/>