

Anwendung zur Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz



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

Die Empfehlungen in diesem Ratgeber gelten nur für die Anwendung von *Dabahib®-Hartkapseln* zur Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz.

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*.

Anwendung zur Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz

Indikation

Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen sonstige Bestandteile
- Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) < 30 ml/min)
- 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, oder wenn unfraktioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird.
- 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

Anwendung zur Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz

Dosierung

Die empfohlenen Dosen von Dabigatranetexilat und die Therapiedauer zur Primärprävention von VTE bei orthopädischen Eingriffen sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Dosisempfehlungen und Therapiedauer zur Primärprävention von VTE bei orthopädischen Eingriffen

	Einleitung der Behandlung am Tag des chirurgischen Eingriffs 1-4 Stunden postoperativ	Erhaltungsdosis ab dem ersten Tag nach dem Eingriff	Anwendungsdauer der Erhaltungsdosis
<i>Patienten nach elektivem chirurgischem Kniegelenksersatz</i>	1 Hartkapsel Dabigatranetexilat zu 110 mg	220 mg Dabigatranetexilat einmal täglich, eingenommen als 2 Hartkapseln zu 110 mg	10 Tage
<i>Patienten nach elektivem chirurgischem Hüftgelenksersatz</i>			28-35 Tage
Dosisreduktion empfohlen			
<i>Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min)</i>	1 Hartkapsel Dabigatranetexilat zu 75 mg	150 mg Dabigatranetexilat einmal täglich, eingenommen als 2 Hartkapseln zu 75 mg	10 Tage (Kniegelenksersatz) oder 28-35 Tage (Hüftgelenksersatz)
<i>Patienten, die gleichzeitig Verapamil*, Amiodaron oder Chinidin erhalten</i>			
<i>Patienten ≥ 75 Jahre</i>			

*Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion und einer Komedikation mit Verapamil sollte eine weitere Reduktion auf 75 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

Für beide chirurgischen Eingriffe gilt: Bei nicht gesicherter Hämostase ist die Einleitung der Behandlung aufzuschieben. Wird die Behandlung nicht am Tag des chirurgischen Eingriffs begonnen, hat der Therapiebeginn mit 2 Hartkapseln einmal täglich zu erfolgen.

Empfehlung zur Überprüfung der Nierenfunktion

Bei allen Patienten, insbesondere bei älteren (> 75 Jahre), da in dieser Altersgruppe häufig eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen kann:

- Vor Einleitung der Behandlung mit Dabigatranetexilat ist die Nierenfunktion durch Berechnung der Kreatinin-Clearance (CrCl) zu beurteilen, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (d.h. CrCl < 30 ml/min) von der Behandlung auszuschließen.

Anwendung zur Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz

- Die Nierenfunktion ist ebenfalls zu bestimmen, wenn während der Behandlung eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird (z.B. bei Hypovolämie, Dehydrierung und bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel).

Die zur Bestimmung der Nierenfunktion (CrCl in ml/min) verwendete Methode ist die Cockcroft- Gault-Methode.

Umstellung

Von Dabigatranetexilat auf ein parenterales Antikoagulans:

Es wird empfohlen, nach der letzten Dosis 24 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.

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.

Ein Blutgerinnungstest (siehe Abschnitt zu Gerinnungstests und deren Interpretation) kann dazu beitragen, Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer übermäßigen Dabigatranetexilat-Exposition zu identifizieren. Bei Auftreten einer klinisch relevanten Blutung sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Anwendung zur Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz

Bei Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux kann wegen des erhöhten Risikos von schweren gastrointestinalen Blutungen eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 2).

Wenn bei erwachsenen Patienten in Situationen mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Idarucizumab) zur Verfügung.

Tabelle 2: Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können

	Risikofaktor
Pharmakodynamische und pharmakokinetische Faktoren	Alter \geq 75 Jahre
Faktoren, die den Dabigatranetexilat-Plasmaspiegel erhöhen	<p><u>Erhebliche Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min) • Starke P-Glykoproteinhemmer (siehe Abschnitt Kontraindikationen) • Gleichzeitige Behandlung mit leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern (z.B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin und Ticagrelor) <p><u>Geringfügige Risikofaktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedriges Körpergewicht (< 50 kg)
Pharmakodynamische Wechselwirkungen	<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
Erkrankungen/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	<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 Dabigatran-Clearance verlängert sein. Dies ist vor der Durchführung von Eingriffen zu berücksichtigen.

Notfalloperationen oder andere dringende Eingriffe

Die Anwendung von Dabigatranetexilat ist vorübergehend zu unterbrechen. Wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist, steht für Erwachsene ein spezifisches Antidot (Idarucizumab) für Dabigatranetexilat zur Verfügung. Durch die Aufhebung der Dabigatranetexilat-Therapie werden die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung ausgesetzt. Die Behandlung mit Dabigatranetexilat kann 24 Stunden nach Anwendung von Idarucizumab wieder aufgenommen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

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 sind in Tabelle 3 angeführt.

Anwendung zur Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz

Tabelle 3: Regeln zum Absetzen vor chirurgischen oder sonstigen medizinischen Eingriffen

Nierenfunktion (CrCl in ml/min)	Geschätzte Halbwertszeit (Stunden)	Dabigatranetexilat ist vor einem elektiven Eingriff abzusetzen	
		Hohes Blutungsrisiko oder größerer Eingriff	Standardrisiko
≥ 80	ca. 13	2 Tage vorher	24 Stunden vorher
≥ 50 bis < 80	ca. 15	2-3 Tage vorher	1-2 Tage vorher
≥ 30 bis < 50	ca. 18	4 Tage vorher	2-3 Tage vorher (> 48 Stunden)

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.

Die Messung des *International-Normalised-Ratio*- (INR-)Wertes ist unzuverlässig, und 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.

Anwendung zur Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz

Dabigatran 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 aPTT-Test weist 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.

In der Regel kann davon ausgegangen werden, dass diese Messungen der gerinnungshemmenden Aktivität entsprechende Dabigatranetexilat Spiegel abbilden. Dies kann zur Beurteilung des Blutungsrisikos herangezogen werden.

In Tabelle 4 sind die im Talspiegel gemessenen Grenzwerte der Gerinnungstests für erwachsene Patienten aufgeführt, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert werden kann.

Tabelle 4: Im Talspiegel gemessene Grenzwerte der Gerinnungstests für erwachsene Patienten, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert sein kann

Test (Talspiegelmessung)	Indikation
	Primärprävention von VTE bei orthopädischen Eingriffen
Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) [ng/ml]	> 67
<i>Ecarin-clotting-Zeit</i> (ECT) [x-Faches der oberen Norm]	keine Daten
Aktiviert partielle Thromboplastinzeit (aPTT) [x-Faches der oberen Norm]	> 1,3
<i>International-Normalised-Ratio</i> (INR)	sind nicht zu messen

Anwendung zur Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz

Überdosierung

Bei Verdacht auf eine Überdosierung können Blutgerinnungstests helfen, das Blutungsrisiko zu bestimmen.

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 abzubrechen und die Blutungsquelle festzustellen (siehe Abschnitt Management von Blutungskomplikationen).

Management von Blutungskomplikationen

In Situationen, in denen eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatranetexilat erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Idarucizumab) zur Verfügung, das die pharmakodynamische Wirkung von Dabigatranetexilat hemmt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Idarucizumab bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Im Falle hämorrhagischer Komplikationen ist die Behandlung mit Dabigatranetexilat abzubrechen und die Blutungsquelle festzustellen. Abhängig von der klinischen Situation ist eine geeignete unterstützende Behandlung, z.B. chirurgische Hämostase oder Blutvolumenersatz, nach dem Ermessen des behandelnden Arztes einzuleiten.

Weitere mögliche Optionen für Erwachsene sind frisches Vollblut, gefrorenes Frischplasma oder Thrombozytenkonzentrate. Ebenfalls in Betracht gezogen werden soll die Anwendung von Thrombozytenkonzentraten in Fällen, in denen eine Thrombozytopenie vorliegt oder lang wirksame plättchenhemmende Arzneimittel eingesetzt wurden.

Gerinnungsfaktorenkonzentrate (aktivierte oder nicht-aktivierte) oder rekombinanter Faktor VIIa können zur Behandlung in Betracht gezogen werden. Jedoch sind die Daten hinsichtlich des klinischen Nutzens und des möglichen Risikos von Rebound-Thromboembolien sehr begrenzt.

Bei schweren Blutungen ist, je nach lokaler Verfügbarkeit, die Konsultation eines Gerinnungsexperten in Betracht zu ziehen.

Patientenausweis und Patientenberatung

Ein Patientenausweis wird dem Patienten mit jeder Packung zur Verfügung gestellt. Patienten sollten darüber informiert werden, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen und diesen dem

Anwendung zur Primärprävention von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz

medizinischen Fachpersonal vor jeder Behandlung vorzuzeigen. Patienten 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/>

Kontaktdaten 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/>