



## **Ratgeber für Ärzte zur Verordnung von Dabigatranetexilat Viatris Zur Primärprävention venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) nach einer elektiven totalen Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation**

Dieses Schulungsmaterial zur Anwendung von Dabigatranetexilat Viatris wurde vom Zulassungsinhaber erstellt

Dieses Schulungsmaterial enthält sicherheitsrelevante Informationen über das Produkt Dabigatranetexilat Viatris und dient der Risikominimierung.

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 dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen; AGES-Medizinmarktaufsicht; A-1200 Wien, Traisengasse 5; Fax: + 43 (0) 50 555 36207; Tel: + 43 (0) 50 555 36600; E-Mail: [nebenwirkung@ages.at](mailto:nebenwirkung@ages.at) anzuzeigen.

Zusätzlich können Nebenwirkungsmeldungen an die E-Mail-Adresse [drugsafety.austria@viatris.com](mailto:drugsafety.austria@viatris.com) des Zulassungsinhabers bzw. auf der Webseite unter [infoat.viatris.com](http://infoat.viatris.com) gemeldet werden.

Dieser Ratgeber zur Anwendung von Dabigatranetexilat Viatris enthält Sicherheitshinweise, um das Blutungsrisiko zu vermindern:

- Indikation
- Kontraindikationen
- Perioperatives Management
- Dosierung
- Besondere Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko
- Gerinnungstests und deren Interpretation
- Überdosierung
- Management von Blutungskomplikationen
- Dabigatranetexilat Viatris Patientenausweis und Patientenberatung

**Dieser Ratgeber ersetzt nicht die Fachinformation von Dabigatranetexilat Viatris die man im Arzneispezialitätenregister unter [Arzneispezialitätenregister \(basg.gv.at\)](http://Arzneispezialitätenregister(basg.gv.at)) findet.**

### **PATIENTENAUSWEIS UND PATIENTENBERATUNG**

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

vorzuzeigen. Patienten sollen über Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist, beraten werden.

## INDIKATION

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

## KONTRAINDIKATIONEN

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen sonstige Bestandteile
- Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ )
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Diese können z. B sein:
  - 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 Antikoagulantien z.B.
  - unfraktionierte Heparine
  - niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.)
  - Heparinderivate (Fondaparinux etc.)
  - Orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben 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 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/Pibrentasvir.
- Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen.

## DOSIERUNG

EMPFOHLENE TAGESDOSIS 2 x 110 MG KAPSELN 1x TÄGLICH (220 mg)

	<b>Einleitung der Behandlung am Tag des</b>	<b>Erhaltungsdosis ab dem ersten Tag nach dem</b>	<b>Duration of mainte- nance dose</b>
--	---	---	---

	<b>chirurgischen Eingriffs 1–4 Stunden postoperativ</b>	<b>Eingriff</b>	
Patienten nach elektivem chirurgischen Kniegelenksersatz	1 Kapsel Dabigatranetexilat Viatris zu 110 mg	220 mg Dabigatranetexilat Viatris einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 110 mg	10 Tage
Patienten nach elektivem chirurgischen Hüftgelenksersatz			28–35 Tage

**Hinweis:** Bei nicht gesicherter Hämostase ist die Einleitung der Behandlung aufzuschieben. Wird die Behandlung nicht am Tag des chirurgischen Eingriffs begonnen, sollte der Therapiebeginn mit 2 Kapseln einmal täglich erfolgen.

## DOSISREDUKTION

FÜR SPEZIELLE PATIENTENPOPULATIONEN DIE EINE REDUZIERTER TAGESDOSS BENÖTIGEN: 2 KAPSELN 75 MG EINMAL TÄGLICH (150 mg)

	<b>Einleitung der Behandlung am Tag des chirurgischen Eingriffs 1–4 Stunden postoperativ</b>	<b>Erhaltungsdosis ab dem ersten Tag nach dem Eingriff</b>	<b>Anwendungsdauer der Erhaltungsdosis</b>
Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance, CrCl 30–50 ml/min)	1 Kapsel Dabigatranetexilat Viatris zu 75mg	150 mg Dabigatranetexilat Viatris einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg	10 Tage (elektiver Kniegelenksersatz) oder 28–35 Tage (elektiver Hüftgelenksersatz)
Patienten, die gleichzeitig Verapamil, Amiodaron oder Chinidin erhalten			
Patienten > 75 Jahren			

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

## EMPFEHLUNG ZUR ÜBERPRÜFUNG DER NIERENFUNKTION FÜR ALLE PATIENTEN

- Vor einer Behandlung mit Dabigatranetexilat Viatris sollte die Nierenfunktion durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance mittels der Cockcroft-Gault-Formel\* überprüft werden, um Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) auszuschließen.
- Die Nierenfunktion sollte in klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), überprüft werden.

\*Cockcroft-Gault-Formel

Bei Angabe des Serumkreatinins in mg/dl:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} \times 0.85 \text{ (bei Frauen)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Bei Angabe des Serumkreatinins in µmol/l:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{1.23 \times (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} \times 0.85 \text{ (bei Frauen)}}{\text{Serumkreatinin (µmol/l)}}$$

## UMSTELLUNG

### Von Dabigatranetexilat Viatris auf ein parenterales Antikoagulans

Es wird empfohlen nach der letzten Dosis 24 Stunden zu warten, bevor von Dabigatranetexilat Viatris auf ein parenterales Antikoagulans umgestellt wird.

### Von einem parenteralen Antikoagulans auf Dabigatranetexilat Viatris

Die parenterale Antikoagulation ist zu beenden und Dabigatranetexilat Viatris 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 zu geben.

### Art der Anwendung

Dabigatranetexilat Viatris ist zum Einnehmen bestimmt.

- Die Kapseln können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Dabigatranetexilat Viatris sollte unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden, um den Transport in den Magen zu erleichtern
- Die Kapseln nicht zerbrechen oder kauen und den Kapselinhalt nicht ausleeren, weil dies das Risiko für Blutungen erhöhen kann.
- Dabigatranetexilat Viatris sollte in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## BESONDERE PATIENTENGRUPPEN MIT POTENZIELL ERHÖHTEM BLUTUNGSRISIKO

Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko (siehe Tabelle 1) wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (Anzeichen oder Symptome von Blutungen oder Anaemie) insbesondere bei Kombination von Risikofaktoren. Bei einem ungeklärten Abfall der Hämoglobin- und/oder Hämatokrit-Werte oder des Blutdrucks sollte nach einer Blutungsstelle gesucht werden. Ein

Gerinnungstest (siehe Abschnitt zu Gerinnungstests und deren Interpretation) kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die ein höheres Blutungsrisiko durch eine überhöhte Dabigatranetexilat Viatrix-Exposition haben. Bei Auftreten einer klinisch relevanten Blutung sollte die Behandlung unterbrochen werden.

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

<b>Tabelle 1: Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können</b>	
Pharmakodynamische und pharmakokinetische Faktoren	Alter $\geq 75$ Jahre
Faktoren, die den Dabigatranetexilat Viatrix-Plasmaspiegel erhöhen	<p>Erhebliche Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl<math>\dagger</math> 30–50 ml/min)</li> <li>• Starke P-Glykoproteinhemmer <math>\ddagger</math> (siehe Abschnitt Kontraindikation)</li> <li>• Gleichzeitige Behandlung mit leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern (z. B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin und Ticagrelor)</li> </ul> <p>Geringfügige Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedriges Körpergewicht (&lt;50kg)</li> </ul>
Pharmakodynamische Wechselwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel</li> <li>• NSAR</li> <li>• SSRIs oder SNRIs<sup>#</sup></li> <li>• Weitere Arzneimittel, welche die Hämostase beeinträchtigen können</li> </ul>
Erkrankungen/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen</li> <li>• Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte</li> <li>• Ösophagitis, Gastritis oder gastro-ösophagealer Reflux</li> <li>• Kürzlich durchgeführte Biopsie oder kürzlich aufgetretenes schweres Trauma</li> <li>• Bakterielle Endokarditis</li> </ul>

\*Für spezielle Patientenpopulationen, die eine reduzierte Dosis benötigen, siehe Abschnitt Dosierung.

$\dagger$  CrCL: Kreatinin-Clearance; P-gp: P-Glykoprotein.

<sup>#</sup>SSRI: Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.

## **PERIOPERATIVES MANAGEMENT**

### **Chirurgische und invasive interventionelle Eingriffe**

Bei Patienten, die sich einem chirurgischen oder invasiven Eingriff unterziehen müssen, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Daher ist in diesen Fällen möglicherweise ein vorübergehendes Absetzen von Dabigatranetexilat Viatris erforderlich.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Dabigatranetexilat Viatris- Clearance verlängert sein. Dies sollte stets bei der Planung eines Eingriffs im Vorfeld berücksichtigt werden. Siehe bitte auch Abschnitt „Besondere Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko“.

### **Notfalloperationen oder dringende Eingriffe**

Die Anwendung von Dabigatranetexilat Viatris sollte vorübergehend unterbrochen werden. Wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot Praxbind (Idarucizumab) für Dabigatranetexilat Viatris zur Verfügung.

Durch die Aufhebung der Dabigatranetexilat Viatris-Therapie werden die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung ausgesetzt. Die Behandlung mit Dabigatranetexilat Viatris kann 24 Stunden nach Anwendung von Praxbind (Idarucizumab) wieder aufgenommen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

### **Subakute chirurgische Eingriffe/Operationen**

Die Anwendung von Dabigatranetexilat Viatris sollte vorübergehend unterbrochen werden. Ein Eingriff sollte, wenn möglich, frühestens 12 Stunden nach der letzten Dosis erfolgen. Wenn der Eingriff nicht verschoben werden kann, kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Das Blutungsrisiko und die Dringlichkeit des Eingriffs sollten gegeneinander abgewogen werden.

### **Elektive Operationen**

Dabigatranetexilat Viatris sollte, wenn möglich, mindestens 24 Stunden vor einem invasiven oder chirurgischen Eingriff abgesetzt werden. 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 Viatris 2–4 Tage vor dem Eingriff zu beenden. Die Absetzregeln sind in Tabelle 2 beschrieben.

<b>Tabelle 2: Absetzregeln vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen</b>			
<b>Nierenfunktion (CrCl in ml/min)</b>	<b>Geschätzte Halbwertszeit (Stunden)</b>	<b>Zeitpunkt für das Absetzen von Dabigatranetexilat Viatris vor einem elektiven Eingriff</b>	
		Hohes Blutungsrisiko oder größerer Eingriff	Normales Risiko
≥80	~13	2 Tage vorher	24 Stunden vorher
≥50 – <80	~15	2–3 Tage vorher	1–2 Tage vorher
≥30 – <50	~18	4 Tage vorher	2–3 Tage vorher (>48 hours)

### **Spinalanästhesie / Epiduralanästhesie / Lumbalpunktion**

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 sollte bis zur Einnahme der ersten Dabigatranetexilat Viatris-Dosis ein Ab-

stand von mindestens 2 Stunden eingehalten werden. Bei diesen Patienten sind häufige Kontrollen auf neurologische Anzeichen und Symptome von Spinal- oder Epiduralhämatomen erforderlich.

## GERINNINGSTESTS UND DEREN INTERPRETATION

Ein Routine-Gerinnungsmonitoring ist bei Therapie mit Dabigatranetexilat Viatrix nicht erforderlich. Bei Verdacht auf eine Überdosierung oder bei mit Dabigatranetexilat Viatrix behandelten Patienten, die sich in der Notaufnahme vorstellen, kann die Durchführung von Gerinnungstests dazu beitragen den Gerinnungsstatus zu bestimmen. Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation.

### International Normalised Ratio (INR)

Die Messung des INR-Wertes ist unzuverlässig und sollte für Dabigatranetexilat Viatrix nicht durchgeführt werden.

### Aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT)

Der aPTT-Test bietet für Dabigatranetexilat Viatrix eine ungefähre Abschätzung der Gerinnungshemmung. Dieser ist jedoch ungeeignet für eine genaue Quantifizierung der gerinnungshemmenden Wirkung.

### Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT), Thrombinzeit (TT), Ecarin-Clotting-Zeit (ECT)

Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Dabigatranetexilat Viatrix-Plasmakonzentration und dem Grad der gerinnungshemmenden Wirkung. Zur quantitativen Bestimmung der Dabigatranetexilat Viatrix-Plasmakonzentration wurden mehrere Testverfahren entwickelt, die auf der Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) basieren. Eine Dabigatranetexilat Viatrix-Plasmakonzentration von **> 67 ng/ml vor der Einnahme der nächsten Tagesdosis ergibt**, weist auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin. Ein normaler dtt-Messwert weist auf die Abwesenheit eines klinisch relevanten gerinnungshemmenden Effekts von Dabigatranetexilat Viatrix hin. Die Thrombinzeit (TT) und die Ecarin-Clotting-Zeit (ECT) können nützliche Hinweise geben, diese Tests sind jedoch nicht standardisiert.

Table 3: Grenzwerte der Gerinnungstests, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert werden kann, im Talspiegel (z. B. vor Einnahme der nächsten Dosis) gemessen.

Hinweis: In den ersten 2–3 Tagen nach einem chirurgischen Eingriff können inkorrekt verlängerte Messwerte der aPTT und ECT auftreten

<b>Test (Talspiegelmessung)</b>	
dTT [ng/mL]	>67
ECT [x-faches der oberen Norm]	Keine Daten*
aPTT [x-faches der oberen Norm]	>1.3
INR	Sollte nicht gemessen werden

\*nicht in der Patientenpopulation unter einer Standarddosierung von 220 mg Dabigatranetexilat Viatrix einmal täglich zur primären VTE-Prävention untersucht.

Zeitpunkt: Die Gerinnungsparameter sind abhängig vom Zeitpunkt der Abnahme der Blutprobe und dem Zeitpunkt der Einnahme der letzten Dosis. Eine Blutprobe, die 2 Stunden nach der Einnahme von Dabigatranetexilat Viatrix (maximaler Wirkstoffspiegel) abgenommen wurde, wird andere (höhere) Ergebnisse bei allen Gerinnungswerten erbringen als eine Blutprobe, die 20 -28 Stunden nach Einnahme derselben Dosis (minimaler Wirkstoffspiegel) entnommen wurde.

## **Überdosierung**

Bei Verdacht auf eine Überdosierung kann die Durchführung von Gerinnungstests dazu beitragen, das Blutungsrisiko abzuschätzen. Bei übermäßiger Gerinnungshemmung muss die Behandlung mit Dabigatranetexilat Viatriis unter Umständen unterbrochen werden. Da Dabigatranetexilat Viatriis überwiegend renal ausgeschieden wird, ist eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Aufgrund der geringen Plasmabildung ist Dabigatranetexilat Viatriis dialysefähig; es liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor, die den Nutzen dieses Ansatzes in klinischen Prüfungen zeigen. Eine Überdosierung von Dabigatranetexilat Viatriis kann zu Blutungen führen. Im Falle hämorrhagischer Komplikationen ist die Behandlung mit Dabigatranetexilat Viatriis abzubrechen und die Blutungsquelle festzustellen (siehe Abschnitt Management von Blutungskomplikationen). Allgemein unterstützende Maßnahmen wie die Anwendung von Aktivkohle, um die Absorption zu reduzieren, können in Betracht gezogen werden.

## **Management von Blutungskomplikationen**

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

Abhängig von der klinischen Situation sollte eine geeignete unterstützende Behandlung, z.B. chirurgische Hämostase oder Blutvolumenersatz eingeleitet werden. Ebenfalls in Betracht gezogen werden sollte die Anwendung von frischem Vollblut, gefrorenem Frischplasma und/oder 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 im Betracht gezogen werden. Jedoch sind die Daten hinsichtlich des klinischen Nutzens sehr begrenzt.

Die Empfehlungen gelten nur für diese Indikation. Primärprävention von venösen Thromboembolien (VTE) nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz – 1 x täglich.