1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dabigatranetexilat Viatris 110 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartkapsel der Größe 1 (ca. 19 mm) aus Hypromellose, bestehend aus einem hellblauen, undurchsichtigen Kapseloberteil und einem hellblauen, undurchsichtigen Kapselunterteil, gefüllt mit hellgelben bis gelblichen Pellets, und mit dem Aufdruck „VTRS“ über „DC110“ in schwarzer Tinte auf dem Kapselober- und -Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse ≥ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie.

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen ab dem Zeitpunkt, ab dem sie weiche Nahrung schlucken können, bis zum Alter von unter 18 Jahren.

Dem Alter angemessene Darreichungsformen, siehe Abschnitt 4.2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dabigatranetexilat Viatris-Kapseln können bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren angewendet werden, die in der Lage sind, die Kapseln im Ganzen zu schlucken. Die in der entsprechenden Dosierungstabelle für eine Formulierung angegebene Dosis ist auf Grundlage des Körpergewichts und Alters des Kindes zu verschreiben.

Es gibt andere altersgerechte Darreichungsformen von Dabigatranetexilat-Arzneimitteln für die Behandlung von Kindern unter 8 Jahren. Bei Wechsel der Formulierung ist möglicherweise eine Änderung der verschriebenen Dosis notwendig.

Primärprävention von VTE bei orthopädischen Eingriffen
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
Patienten nach elektivem chirurgischem Kniegelenksersatz	1 Kapsel Dabigatranetexilat zu 110 mg	220 mg Dabigatranetexilat einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 110 mg	10 Tage
Patienten nach elektivem chirurgischem Hüftgelenksersatz			28-35 Tage
Dosisreduzierung empfohlen			
Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) 30-50 ml/min)	1 Kapsel Dabigatranetexilat zu 75 mg	150 mg Dabigatranetexilat einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg	10 Tage (Kniegelenksersatz) oder 28-35 Tage (Hüftgelenksersatz)
Patienten, die gleichzeitig Verapamil*, Amiodaron oder Chinidin erhalten			
Patienten ≥ 75 Jahre			

*Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion, die gleichzeitig Verapamil erhalten, siehe „Besondere Patientengruppen“

Für beide chirurgische Eingriffe gilt: 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.

Beurteilung der Nierenfunktion vor und während der Behandlung mit Dabigatranetexilat

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 sollte die Nierenfunktion durch Berechnung der Kreatinin-Clearance (CrCl) beurteilt werden, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (d. h. CrCl < 30 ml/min) von der Behandlung auszuschließen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).
- Die Nierenfunktion sollte ebenfalls bestimmt werden, wenn während der Behandlung eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird (z. B. bei Hypovolämie, Dehydration und bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel).

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

Vergessene Einnahme

Es wird empfohlen, die Einnahme der verbleibenden Tagesdosen von Dabigatranetexilat zur gewohnten Zeit am nächsten Tag fortzusetzen.

Es sollte nicht die doppelte Menge eingenommen werden, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Absetzen von Dabigatranetexilat

Die Behandlung mit Dabigatranetexilat darf nicht ohne ärztliche Anweisung abgesetzt werden. Die Patienten sind anzuweisen, bei Auftreten gastrointestinaler Symptome, wie z. B. Dyspepsie, den behandelnden Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.8).

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 (siehe Abschnitt 4.5).

Von einem parenteralen Antikoagulans auf Dabigatranetexilat:
Die parenterale Antikoagulation sollte beendet und Dabigatranetexilat sollte 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 gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) ist eine Behandlung mit Dabigatranetexilat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min) wird eine Dosisreduzierung empfohlen (siehe Tabelle 1 oben und Abschnitte 4.4 und 5.1).

Gleichzeitige Anwendung von Dabigatranetexilat und leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern (z. B. Amiodaron, Chinidin oder Verapamil)

Die Dosis sollte gemäß Tabelle 1 reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Einnahme dieser Arzneimittel und Dabigatranetexilat sollte zum gleichen Zeitpunkt erfolgen.

Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion und gleichzeitiger Behandlung mit Verapamil sollte eine Reduzierung der Dabigatranetexilat-Dosis auf 75 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere Personen

Bei älteren Patienten (> 75 Jahre) wird eine Dosisreduzierung empfohlen (siehe Tabelle 1 oben und Abschnitte 4.4 und 5.1).

Körpergewicht

Zur Anwendung der empfohlenen Dosierung bei Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg bzw. > 110 kg liegen nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen vor. Angesichts der verfügbaren klinischen und kinetischen Daten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2); eine engmaschige klinische Überwachung wird jedoch empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Primärprävention von VTE bei Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz" keinen relevanten Nutzen von Dabigatranetexilat bei Kindern und Jugendlichen.

Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (SPAF)
Behandlung von TVT und LE sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (TVT/LE)

Die empfohlenen Dosen von Dabigatranetexilat für die Indikationen SPAF, TVT und LE sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Dosisempfehlungen für SPAF, TVT und LE

	Dosisempfehlung
Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (SPAF)	300 mg Dabigatranetexilat, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich
Behandlung von TVT und LE sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (TVT/LE)	300 mg Dabigatranetexilat, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans
Dosisreduzierung empfohlen	
Patienten ≥ 80 Jahre	Tagesdosis von 220 mg Dabigatranetexilat, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich
Patienten, die gleichzeitig Verapamil erhalten	
Dosisreduzierung ist zu erwägen	
Patienten zwischen 75 und 80 Jahren	Es sollte eine Dabigatranetexilat-Tagesdosis von 300 mg oder 220 mg auf Grundlage einer individuellen Beurteilung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos gewählt werden
Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min)	
Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux	
Sonstige Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko	

Für TVT/LE basiert die Empfehlung für die Anwendung von 220 mg Dabigatranetexilat, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen und wurde nicht für diese klinische Situation untersucht. Siehe unten sowie die Abschnitte 4.4, 4.5, 5.1 und 5.2.

Bei Unverträglichkeit von Dabigatranetexilat sollten die Patienten angewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung zu setzen, damit sie auf eine geeignete alternative Behandlung zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Vorhofflimmern oder TVT/LE umgestellt werden können.

Beurteilung der Nierenfunktion vor und während der Behandlung mit Dabigatranetexilat

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 sollte die Nierenfunktion durch Berechnung der Kreatinin-Clearance (CrCl) beurteilt werden, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (d. h. CrCl < 30 ml/min) von der Behandlung auszuschließen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).
- Die Nierenfunktion sollte ebenfalls bestimmt werden, wenn während der Behandlung eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird (z. B. bei Hypovolämie, Dehydration und bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel).

Weitere Vorgaben für die Behandlung von Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion und von Patienten > 75 Jahre:

- Während der Behandlung mit Dabigatranetexilat sollte die Nierenfunktion mindestens einmal jährlich überprüft werden – in bestimmten klinischen Situationen, in denen eine Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. bei Hypovolämie, Dehydration und bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel), bei Bedarf auch häufiger.

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

Anwendungsdauer

Die Anwendungsdauer von Dabigatranetexilat für die Indikationen SPAF, TVT und LE ist in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3: Anwendungsdauer bei SPAF und TVT/LE

Indikation	Anwendungsdauer
SPAF	Die Behandlung sollte langfristig erfolgen.
TVT/LE	Die Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abschätzung des Therapienutzens gegenüber dem Blutungsrisiko individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) sollte auf vorübergehenden Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Therapiedauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren.

Vergessene Einnahme

Eine vergessene Dabigatranetexilat-Dosis kann bis zu 6 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Dosis eingenommen werden. Wenn die Zeitspanne vor der nächsten vorgesehenen Dosis kürzer als 6 Stunden ist, sollte die vergessene Dosis nicht mehr eingenommen werden. Es sollte nicht die doppelte Menge eingenommen werden, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Absetzen von Dabigatranetexilat

Die Behandlung mit Dabigatranetexilat darf nicht ohne ärztliche Anweisung abgesetzt werden. Die Patienten sind anzuweisen, bei Auftreten gastrointestinaler Symptome, wie z. B. Dyspepsie, den behandelnden Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.8).

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 (siehe Abschnitt 4.5).

Von einem parenteralen Antikoagulans auf Dabigatranetexilat:
Die parenterale Antikoagulation sollte beendet und Dabigatranetexilat sollte 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 gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Von Dabigatranetexilat auf Vitamin-K-Antagonisten:
Der Behandlungsbeginn mit Vitamin-K-Antagonisten sollte anhand der CrCl festgelegt werden:

- CrCl ≥ 50 ml/min: Die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten sollte 3 Tage vor dem Ende der Dabigatranetexilat-Behandlung begonnen werden
- CrCl ≥ 30 bis < 50 ml/min: Die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten sollte 2 Tage vor dem Ende der Dabigatranetexilat-Behandlung begonnen werden

Da Dabigatranetexilat die International-Normalised-Ratio-(INR-)Werte beeinflussen kann, zeigt sich die Wirkung des Vitamin-K-Antagonisten im INR-Test frühestens zwei Tage nach Abbruch der Dabigatranetexilat-Behandlung. Bis zu diesem Zeitpunkt sollten die INR-Werte mit Vorsicht interpretiert werden.

Von Vitamin-K-Antagonisten auf Dabigatranetexilat:
Eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten sollte beendet werden. Die Anwendung von Dabigatranetexilat kann erfolgen, sobald der INR-Wert < 2,0 ist.

Kardioversion (SPAF)

Dabigatranetexilat kann bei Patienten im Rahmen einer Kardioversion weiter angewendet werden.

Katheterablation von Vorhofflimmern (SPAF)

Zur Behandlung mit Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich liegen keine Daten vor.

Perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stent-Einsatz (SPAF)

Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stent-Einsatz unterziehen, können nach Erreichen der Hämostase mit Dabigatranetexilat in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Dosisanpassungen für diese Gruppe siehe Tabelle 2 oben.

Patienten mit Blutungsrisiko

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 5.1 und 5.2) sollten klinisch engmaschig überwacht werden (Kontrolle auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie). Die Entscheidung für eine Dosisanpassung nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung für den einzelnen Patienten liegt im Ermessen des Arztes (siehe Tabelle 2 oben). Ein Blutgerinnungstest (siehe Abschnitt 4.4) kann dazu beitragen, Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer übermäßigen Dabigatran-Exposition zu identifizieren. Sofern bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko eine übermäßige Dabigatran-Exposition festgestellt wird, wird eine reduzierte Tagesdosis von 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, empfohlen. Falls klinisch relevante Blutungen auftreten, sollte die Behandlung unterbrochen werden.

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 oben und Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) ist eine Behandlung mit Dabigatranetexilat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 50 bis ≤ 80 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min) wird ebenfalls eine Dabigatranetexilat-Dosis von 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich, empfohlen. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko ist jedoch eine Reduzierung der Dabigatranetexilat-Dosis auf 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, zu erwägen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Eine engmaschige klinische Überwachung wird bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion empfohlen.

Gleichzeitige Anwendung von Dabigatranetexilat und leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern (Amiodaron, Chinidin oder Verapamil)

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron oder Chinidin nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil werden Dosisreduzierungen empfohlen (siehe Tabelle 2 oben und Abschnitte 4.4 und 4.5). In diesem Fall sollten Dabigatranetexilat und Verapamil zur selben Zeit eingenommen werden.

Körpergewicht

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2); eine engmaschige klinische Überwachung wird jedoch für Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern" keinen relevanten Nutzen von Dabigatranetexilat bei Kindern und Jugendlichen.

Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen

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

Dabigatranetexilat-Kapseln sollten zweimal täglich – eine Dosis am Morgen und eine Dosis am Abend – und jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Das Dosierungsintervall sollte möglichst 12 Stunden betragen.

Die empfohlene Dosis von Dabigatranetexilat-Kapseln richtet sich nach dem Körpergewicht und Alter des Patienten und ist der Tabelle 4 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.

Tabelle 4: 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

Einzeldosen, die eine Kombination aus mehr als einer Kapsel erfordern:
300 mg: zwei 150-mg-Kapseln oder
vier 75-mg-Kapseln
260 mg: eine 110-mg- und eine 150-mg-Kapsel oder
eine 110-mg- und zwei 75-mg-Kapseln
220 mg: zwei 110-mg-Kapseln
185 mg: eine 75-mg- und eine 110-mg-Kapsel
150 mg: eine 150-mg-Kapsel oder
zwei 75-mg-Kapseln

Beurteilung der Nierenfunktion vor und während der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung sollte die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der Schwartz-Formel geschätzt werden (Methode zur Kreatinin-Bestimmung mit lokalem Labor abgleichen).

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer eGFR < 50 ml/min/1,73 m^2 ist eine Behandlung mit Dabigatranetexilat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit einer eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m^2 sollten mit der in Tabelle 4 angegebenen Dosis behandelt werden.

Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion in bestimmten klinischen Situationen, in denen der Verdacht auf eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion besteht (z. B. bei Hypovolämie, Dehydration und Anwendung bestimmter Begleitmedikamente), überprüft werden.

Anwendungsdauer

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

Vergessene Einnahme

Eine vergessene Dabigatranetexilat-Dosis kann bis zu 6 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Dosis eingenommen werden. Wenn die Zeitspanne vor der nächsten vorgesehenen Dosis kürzer als 6 Stunden ist, sollte die vergessene Dosis nicht mehr eingenommen werden.
Es darf niemals die doppelte Dosis eingenommen werden, um vergessene Einzeldosen auszugleichen.

Absetzen von Dabigatranetexilat

Die Behandlung mit Dabigatranetexilat darf nicht ohne ärztliche Anweisung abgesetzt werden. Die Patienten oder ihre Betreuungspersonen sind anzuweisen, bei Auftreten gastrointestinaler Symptome, wie z. B. Dyspepsie, den behandelnden Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.8).

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 (siehe Abschnitt 4.5).

Von einem parenteralen Antikoagulans auf Dabigatranetexilat:
Die parenterale Antikoagulation sollte beendet und Dabigatranetexilat sollte 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 gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Von Dabigatranetexilat auf Vitamin-K-Antagonisten:
Die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten sollte 3 Tage vor dem Ende der Dabigatranetexilat-Behandlung begonnen werden. Da Dabigatranetexilat die International-Normalised-Ratio-(INR-)Werte beeinflussen kann, zeigt sich die Wirkung des Vitamin-K-Antagonisten im INR-Test frühestens zwei Tage nach Abbruch der Dabigatranetexilat-Behandlung. Bis zu diesem Zeitpunkt sollten die INR-Werte mit Vorsicht interpretiert werden.

Von Vitamin-K-Antagonisten auf Dabigatranetexilat:
Eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten sollte beendet werden. Die Anwendung von Dabigatranetexilat kann erfolgen, sobald der INR-Wert < 2,0 ist.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen bestimmt.
Die Kapseln können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Kapseln sollten unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden, um den Transport in den Magen zu erleichtern.
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Kapsel nicht zu öffnen, da eine solche Maßnahme das Risiko für Blutungen erhöhen kann (siehe Abschnitte 5.2 und 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) bei erwachsenen Patienten
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m^2 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. 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 beinhalten.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzien, z. B. unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2), 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 (siehe Abschnitt 4.5).
- 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 und Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko

Dabigatranetexilat ist bei erhöhtem Blutungsrisiko sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche die Hämostase durch Hemmung der Thrombozytenaggregation beeinträchtigen, mit Vorsicht anzuwenden. Blutungen können während der Behandlung überall auftreten. Im Falle eines unerklärlichen Abfalls des Hämoglobin- und/oder Hämatokritwertes oder des Blutdrucks sollte nach einer Blutungsstelle gesucht werden.

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. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Idarucizumab bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Dabigatran kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Weitere mögliche Optionen für Erwachsene sind frisches Vollblut oder gefrorenes Frischplasma, Gerinnungsfaktorenkonzentrate (aktivierte oder nicht aktivierte), rekombinante Faktor-VIIa-Konzentrate oder Thrombozytenkonzentrate (siehe auch Abschnitt 4.9).

In klinischen Studien war Dabigatranetexilat mit einer höheren Rate an schweren gastrointestinalen Blutungen assoziiert. Ein erhöhtes Risiko trat bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre bei 150 mg zweimal täglicher Dosierung auf. Weitere Risikofaktoren (siehe auch Tabelle 5) waren die gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern, wie Clopidogrel und Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), sowie eine Ösophagitis, Gastritis oder gastroösophageale Reflux-Erkrankung.

Risikofaktoren

Tabelle 5 enthält eine Übersicht über Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können.

Tabelle 5: Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können

	Risikofaktor
Pharmakodynamische und pharmakokinetische Faktoren	Alter ≥ 75 Jahre
Faktoren, die den Dabigatran-Plasmaspiegel erhöhen	Erhebliche Risikofaktoren: • Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min) bei erwachsenen Patienten • Starke P-Glykoproteinhemmer (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5) • Gleichzeitige Behandlung mit leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern (z. B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin und Ticagrelor; siehe Abschnitt 4.5) Geringfügige Risikofaktoren: • Niedriges Körpergewicht (< 50 kg) bei erwachsenen Patienten
Pharmakodynamische Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)	• Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel • NSARs • SSRIs oder SNRIs • Weitere Arzneimittel, welche die Hämostase beeinträchtigen können
Erkrankungen/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	• Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen • Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte • Kürzlich durchgeführte Biopsie oder kürzlich aufgetretenes schweres Trauma • Bakterielle Endokarditis • Ösophagitis, Gastritis oder gastroösophagealer Reflux

Für erwachsene Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatranetexilat und P-Glykoproteinhemmern wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht, kann jedoch das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsichtsmaßnahmen und Management des Blutungsrisikos

Zum Management von Blutungskomplikationen siehe auch Abschnitt 4.9.

Nutzen-Risiko-Bewertung

Läsionen, klinische Situationen, Eingriffe und/oder pharmakologische Behandlungen (wie NSARs, Thrombozytenaggregationshemmer, SSRIs und SNRIs, siehe Abschnitt 4.5), welche das Risiko einer schweren Blutung signifikant erhöhen, erfordern eine

sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung. Dabigatranetexilat sollte nur gegeben werden, wenn der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu Kindern und Jugendlichen mit Risikofaktoren vor, einschließlich Patienten mit aktiver Meningitis, Enzephalitis und intrakraniellem Abszess (siehe Abschnitt 5.1). Diesen Patienten sollte Dabigatranetexilat nur gegeben werden, wenn der erwartete Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.

Engmaschige klinische Überwachung

Eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie wird über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg empfohlen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren zusammen vorliegen (siehe Tabelle 5 weiter oben). Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Dabigatranetexilat zusammen mit Verapamil, Amiodaron, Chinidin oder Clarithromycin (P-Glykoproteinhemmern) angewendet wird und insbesondere beim Auftreten von Blutungen, speziell bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.5).
Eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen für eine Blutung wird bei Patienten empfohlen, die gleichzeitig mit NSARs behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzen von Dabigatranetexilat

Bei akutem Nierenversagen muss Dabigatranetexilat abgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Beim Auftreten schwerer Blutungen ist die Behandlung abzusetzen und die Blutungsquelle zu ermitteln. Die Anwendung des spezifischen Antidots (Idarucizumab) kann bei erwachsenen Patienten erwogen werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Idarucizumab bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Dabigatran kann durch Hämodialyse eliminiert werden.

Anwendung von Protonenpumpen-Hemmern

Die Anwendung eines Protonenpumpen-Hemmers (PPI) zur Prävention gastrointestinaler Blutungen kann erwogen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sind die Empfehlungen in den nationalen Fachinformationen der Protonenpumpen-Hemmer zu beachten.

Gerinnungswerte

Obwohl die Anwendung dieses Arzneimittels im Allgemeinen keine routinemäßige Überwachung der Gerinnungshemmung erfordert, kann die Messung der Gerinnungshemmung in Verbindung mit Dabigatran sinnvoll sein, um eine übermäßig hohe Exposition gegenüber Dabigatran bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren festzustellen.
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 sollten jedoch aufgrund der Variabilität zwischen den einzelnen Tests mit Vorsicht interpretiert werden (siehe Abschnitt 5.1).
Bei Patienten, die Dabigatranetexilat erhalten, ist die Messung des International-Normalised-Ratio-(INR-)Wertes unzuverlässig und es liegen Berichte von falsch positiv erhöhten INR-Werten vor. INR-Werte sollten deshalb nicht gemessen werden.

In Tabelle 6 sind die im Talspiegel gemessenen Grenzwerte der Gerinnungstests für erwachsene Patienten aufgeführt, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert werden kann. Entsprechende Grenzwerte für Kinder und Jugendliche sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 6: 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	SPAF und TVT/LE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-faches der oberen Norm]	keine Daten	> 3
aPTT [x-faches der oberen Norm]	> 1,3	> 2
INR	sollte nicht gemessen werden	sollte nicht gemessen werden

Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls

Der Gebrauch von Fibrinolytika zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls kann bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung eine quantitative Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben, Ecarin-clotting-Zeit oder aPTT unter dem oberen Grenzwert des Normbereichs (ULN) bezogen auf die jeweiligen laborspezifischen Normwerte aufweisen, in Erwägung gezogen werden.

Chirurgische und medizinische Eingriffe

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

Dabigatranetexilat kann bei Patienten im Rahmen einer Kardioversion weiter angewendet werden. Zur Behandlung mit Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich bei Patienten, die sich einer Katheterablation von Vorhofflimmern unterziehen, liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Bei vorübergehendem Absetzen der Behandlung wegen medizinischer Eingriffe ist Vorsicht geboten, eine Überwachung der Gerinnungshemmung ist sicherzustellen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Dabigatran-Clearance verlängert sein (siehe Abschnitt 5.2). Dies sollte vor der Durchführung von Eingriffen berücksichtigt werden. In diesen Fällen kann mit einem Blutgerinnungstest (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) festgestellt werden, ob die Hämostase noch beeinträchtigt ist.

Notfalloperationen oder dringende Eingriffe

Die Anwendung von Dabigatranetexilat sollte vorübergehend unterbrochen werden. Wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist, steht für erwachsene Patienten ein spezifisches Antidot (Idarucizumab) für Dabigatran zur Verfügung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Idarucizumab bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Dabigatran kann durch Hämodialyse eliminiert werden.

Durch die Aufhebung der Dabigatran-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 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 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 2-4 Tage vor dem Eingriff zu beenden.

Tabelle 7 fasst die Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen bei erwachsenen Patienten zusammen.

Tabelle 7: Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen bei erwachsenen Patienten

Nierenfunktion (CrCl in ml/min)	Geschätzte Halbwertszeit (Stunden)	Dabigatranetexilat sollte vor einem elektiven Eingriff abgesetzt werden	
		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)

Die Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen bei Kindern und Jugendlichen sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen bei Kindern und Jugendlichen

Nierenfunktion (eGFR in ml/min/1,73 m^2)	Dabigatran vor einem elektiven Eingriff absetzen
> 80	24 Stunden vorher
50–80	2 Tage vorher
< 50	Diese Patienten wurden nicht in Studien untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

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 sollte bis zur Einnahme der ersten Dabigatranetexilat-Dosis ein Abstand von mindestens 2 Stunden eingehalten werden. Bei diesen Patienten sind häufige Kontrollen auf neurologische Anzeichen und Symptome von Spinal- oder Epiduralhämatomen erforderlich.

Postoperative Phase

Die Fortsetzung/Aufnahme der Behandlung mit Dabigatranetexilat sollte nach dem invasiven oder chirurgischen Eingriff so bald wie möglich 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 (siehe Tabelle 5), sollten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Patienten mit hohem operativem Mortalitätsrisiko und mit spezifischen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse

Bei diesen Patienten liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für Dabigatranetexilat vor. Sie sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

Operationen nach Hüftfraktur

Bei Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterziehen müssen, liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Dabigatranetexilat vor. Die Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Patienten mit Erhöhung der Leberenzym-Werte über das 2fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs waren von den Hauptstudien ausgeschlossen. Bei dieser Patientengruppe gibt es keine Therapieerfahrungen. Die Anwendung von Dabigatranetexilat bei dieser Patientengruppe wird daher nicht empfohlen. Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankungen, die einen Einfluss auf das Überleben haben, sind Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen mit P-Glykoproteininduktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoproteininduktoren ist ein verringerter Dabigatran-Plasmaspiegel zu erwarten. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom

Direkt wirkende orale Antikoagulanzien, einschließlich Dabigatranetexilat, werden nicht für Patienten mit einer Thrombose in der Krankheitsgeschichte, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde, empfohlen. Insbesondere bei dreifach positiven Patienten (für Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein I-Antikörper) könnte eine Behandlung mit direkt wirkenden oralen Antikoagulanzien im Vergleich mit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einer erhöhten Rate rezidivierender thrombotischer Ereignisse verbunden sein.

Myokardinfarkt (MI)

In der Phase-III-Studie RE-LY (SPAF, siehe Abschnitt 5.1) betrug die Gesamtrate von MI pro Jahr 0,82 % bei 110 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich, 0,81 % bei 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich und 0,64 % bei Warfarin. Dies entspricht einem Anstieg des relativen Risikos für Dabigatran von 29 % bzw. 27 % gegenüber Warfarin. Unabhängig von der Behandlung war das höchste absolute Myokardinfarktrisiko bei den folgenden Patientengruppen mit ähnlichem relativem Risiko zu beobachten: Patienten nach vorausgegangenem Myokardinfarkt, Patienten ≥ 65 Jahre mit Diabetes oder koronarer Herzerkrankung, Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 40 % sowie Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion. Des Weiteren wurde bei Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel oder Clopidogrel allein einnahmen, ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko festgestellt.

In den drei aktiv kontrollierten Phase-III-Studien zu TVT/LE wurde bei Patienten unter Dabigatranetexilat eine höhere Myokardinfarktrate beobachtet als bei Patienten, die Warfarin erhielten: 0,4 % versus 0,2 % in den Kurzzeitstudien RE-COVER und RE-COVER II und 0,8 % versus 0,1 % in der Langzeitstudie RE-MEDY. In letzterer Studie war der Anstieg statistisch signifikant (p = 0,022).

In der RE-SONATE-Studie, in welcher Dabigatranetexilat mit Placebo verglichen wurde, betrug die Myokardinfarktrate 0,1 % bei Patienten unter Dabigatranetexilat und 0,2 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Patienten mit aktiver Tumorerkrankung (TVT/LE, VTE bei Kindern und Jugendlichen)

Die Wirksamkeit und Sicherheit für TVT/LE-Patienten mit aktiven Tumorerkrankungen sind nicht erwiesen. Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen mit aktiven Tumorerkrankungen vor.

Kinder und Jugendliche

Für einige sehr spezifische pädiatrische Patienten, wie solche mit einer Erkrankung des Dünndarms, bei der die Resorption möglicherweise beeinträchtigt ist, sollte die Anwendung eines parenteral zu verabreichenden Antikoagulans in Erwägung gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Transportern

Dabigatranetexilat ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoproteinhemmern (siehe Tabelle 9) ist eine erhöhte Dabigatran-Plasmakonzentration zu erwarten.

Wenn nicht anders angegeben, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran und starken P-Glykoproteinhemmern eine engmaschige klinische Überwachung (Kontrolle auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie) erforderlich. Bei Kombination mit einigen P-Glykoproteinhemmern können Dosisreduzierungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).

Tabelle 9: Wechselwirkungen mit Transportern

P-Glykoproteinhemmer
Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Ketoconazol	Nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg Ketoconazol waren die Gesamt-$AUC_{0-\infty}$- und C_{max}-Werte von Dabigatran um das 2,38fache bzw. das 2,35fache erhöht. Nach mehrfacher oraler Anwendung von einmal täglich 400 mg Ketoconazol waren die Gesamt-$AUC_{0-\infty}$- und C_{max}-Werte von Dabigatran um das 2,53fache bzw. das 2,49fache erhöht.
Dronedaron	Bei gleichzeitiger Gabe von Dabigatranetexilat und Dronedaron erhöhten sich die Gesamt-$AUC_{0-\infty}$- und C_{max}-Werte von Dabigatran um etwa das 2,4fache bzw. 2,3fache nach Mehrfachdosierung von 400 mg Dronedaron zweimal täglich, und um etwa das 2,1fache bzw. 1,9fache nach Einmalgabe von 400 mg.
Itraconazol, Ciclosporin	Ausgehend von *In-vitro*-Ergebnissen kann eine ähnliche Wirkung wie bei Ketoconazol erwartet werden.
Glecaprevir/ Pibrentasvir	Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatranetexilat und der Fixkombination aus den P-Glykoproteinhemmern Glecaprevir und Pibrentasvir führt zu einer erhöhten Exposition gegenüber Dabigatran und kann das Blutungsrisiko erhöhen.
Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen	
Tacrolimus	Tacrolimus zeigte *in vitro* eine vergleichbare hemmende Wirkung gegenüber P-Glykoprotein wie Itraconazol und Ciclosporin. Dabigatranetexilat wurde klinisch nicht gemeinsam mit Tacrolimus untersucht. Limitierte klinische Daten mit einem anderen P-Glykoprotein-Substrat (Everolimus) legen jedoch die Vermutung nahe, dass die Hemmung von P-Glykoprotein durch Tacrolimus schwächer ist im Vergleich mit starken P-Glykoproteinhemmern.
Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)	
Verapamil	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat (150 mg) und oralem Verapamil kommt es zu einer Erhöhung der C_{max} und der AUC von Dabigatran. Das Ausmaß dieser Änderung hängt jedoch von der Anwendungsdauer und der Darreichungsform von Verapamil ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Der größte Anstieg der Dabigatran-Exposition wurde bei Anwendung der ersten Dosis einer schnell freisetzenden Formulierung von Verapamil 1 Stunde vor der Dabigatran-Einnahme beobachtet (Anstieg der C_{max} um etwa das 2,8fache und der AUC um etwa das 2,5fache). Dieser Effekt ist weniger ausgeprägt bei Anwendung einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung (Erhöhung der C_{max} um etwa das 1,9fache und der AUC um etwa das 1,7fache) oder bei Mehrfachgabe von Verapamil (Erhöhung der C_{max} um etwa das 1,6fache und der AUC um etwa das 1,5fache). Bei Anwendung von Verapamil 2 Stunden nach Dabigatranetexilat wurde keine relevante Wechselwirkung beobachtet (Anstieg der C_{max} um etwa das 1,1fache und der AUC um etwa das 1,2fache). Dies lässt sich durch die vollständige Resorption von Dabigatran nach 2 Stunden erklären.
Amiodaron	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat mit einer Einzeldosis von 600 mg Amiodaron waren Ausmaß und Rate der Resorption von Amiodaron und seines aktiven Metaboliten DEA im Wesentlichen unverändert. AUC und C_{max} von Dabigatran waren um etwa das 1,6fache bzw. das 1,5fache erhöht. Unter Berücksichtigung der langen Halbwertszeit von Amiodaron besteht die Möglichkeit einer Wechselwirkung unter Umständen auch über Wochen nach Absetzen von Amiodaron (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Chinidin	Alle 2 Stunden wurden 200 mg Chinidin verabreicht, bis zu einer Gesamtdosis von 1 000 mg. Dabigatranetexilat wurde zweimal täglich an drei aufeinander folgenden Tagen verabreicht; am dritten Tag entweder mit oder ohne Chinidin. Durch gleichzeitig verabreichtes Chinidin wurden die $AUC_{\tau,ss}$ und $C_{max,ss}$ von Dabigatran um durchschnittlich das 1,53fache bzw. das 1,56fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Clarithromycin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin (zweimal täglich 500 mg) und Dabigatranetexilat wurde bei gesunden Probanden ein Anstieg der AUC um etwa das 1,19fache und der C_{max} um etwa das 1,15fache beobachtet.
Ticagrelor	Bei gemeinsamer Einnahme einer Einzeldosis von 75 mg Dabigatranetexilat und einer Initialdosis von 180 mg Ticagrelor stieg die AUC bzw. C_{max} von Dabigatran um das 1,73fache bzw. um das 1,95fache an. Nach Mehrfachdosen von Ticagrelor 90 mg zweimal täglich betrug der Anstieg der Dabigatran-Exposition für die C_{max} das 1,56fache bzw. die AUC das 1,46fache. Bei gleichzeitiger Anwendung einer Initialdosis von 180 mg Ticagrelor und 110 mg Dabigatranetexilat (im Steady State) stieg die $AUC_{\tau,ss}$ bzw. $C_{max,ss}$ von Dabigatran im Vergleich mit der Einzelgabe von Dabigatranetexilat um das 1,49fache bzw. um das 1,65fache an. Erfolgt die Gabe einer Initialdosis von 180 mg Ticagrelor 2 Stunden nach der Gabe von 110 mg Dabigatranetexilat (im Steady State), war der Anstieg der $AUC_{\tau,ss}$ bzw. $C_{max,ss}$ von Dabigatran im Vergleich mit der Einzelgabe von Dabigatranetexilat um das 1,27fache bzw. um das 1,23fache reduziert. Die empfohlene Anwendung für den Beginn mit einer Initialdosis Ticagrelor ist diese gestaffelte Einnahme. Bei gleichzeitiger Anwendung einer Erhaltungsdosis von 90 mg Ticagrelor zweimal täglich und 110 mg Dabigatranetexilat stieg die bereinigte $AUC_{\tau,ss}$ bzw. $C_{max,ss}$ von Dabigatran im Vergleich mit der Einzelgabe von Dabigatranetexilat um das 1,26fache bzw. um das 1,29fache an.

Posaconazol	Posaconazol hemmt das P-Glykoprotein ebenfalls in gewissem Ausmaß, wurde jedoch klinisch nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Posaconazol ist Vorsicht geboten.
P-Glykoproteininduktoren	
Gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden	
z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Carbamazepin oder Phenytoin	Bei gleichzeitiger Anwendung ist ein verringerter Dabigatran-Plasmaspiegel zu erwarten. Eine Vordosierung mit Rifampicin (einmal täglich 600 mg über 7 Tage) verminderte den Gesamt-Peak sowie die Gesamtexposition von Dabigatran um 65,5 % bzw. 67 %. Bis zum 7. Tag nach dem Absetzen von Rifampicin nahm die induzierende Wirkung ab, so dass die Dabigatran-Exposition annähernd dem Referenzwert entsprach. Nach weiteren 7 Tagen war keine weitere Erhöhung der Bioverfügbarkeit festzustellen.
Proteasehemmer wie Ritonavir	
Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen	
z. B. Ritonavir sowie Kombinationen von Ritonavir mit anderen Proteasehemmern	Beeinflussen das P-Glykoprotein, entweder als Inhibitoren oder als Induktoren. Sie wurden nicht geprüft; die gleichzeitige Anwendung mit Dabigatranetexilat wird deshalb nicht empfohlen.
P-Glykoprotein-Substrate	
Digoxin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Digoxin wurden in einer Studie an 24 gesunden Probanden keine Veränderungen der Digoxin- und keine klinisch relevanten Veränderungen der Dabigatran-Exposition beobachtet.

Antikoagulanzien und Thrombozytenaggregationshemmer

Für die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel mit Dabigatranetexilat liegen keine oder nur eingeschränkte Erfahrungen vor; eine Erhöhung des Blutungsrisikos ist möglich: Antikoagulanzien, wie unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine und Heparinderivate (Fondaparinux, Desirudin), thrombolytische Arzneimittel und Vitamin-K-Antagonisten, Rivaroxaban oder andere orale Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.3) sowie Thrombozytenaggregationshemmer wie GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, Ticlopidin, Prasugrel, Ticagrelor, Dextran und Sulfinpyrazon (siehe Abschnitt 4.4).

Anhand der erfassten Daten aus der Phase-III-Studie RE-LY (siehe Abschnitt 5.1) wurde festgestellt, dass die gleichzeitige Anwendung anderer oraler oder parenteraler Antikoagulanzien sowohl mit Dabigatranetexilat als auch mit Warfarin die Rate an schweren Blutungen um ungefähr das 2,5fache erhöht, dies hauptsächlich bezogen auf die Umstellung von einem Antikoagulans auf ein anderes (siehe Abschnitt 4.3). Ferner führten die Thrombozytenfunktionshemmer Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel bei gleichzeitiger Anwendung mit Dabigatranetexilat oder mit Warfarin in etwa zu einer Verdopplung der Rate schwerer Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Unfraktioniertes Heparin kann in Dosen gegeben werden, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder bei der Katheterablation von Vorhofflimmern (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 10: Wechselwirkungen mit Antikoagulanzien und Thrombozytenaggregationshemmern

NSARs	Es hat sich gezeigt, dass NSARs, die zur kurzzeitigen Analgesie verabreicht werden, bei gleichzeitiger Anwendung mit Dabigatranetexilat das Blutungsrisiko nicht erhöhen. Bei Daueranwendung von NSARs in der RE-LY-Studie erhöhte sich das Blutungsrisiko sowohl bei Dabigatranetexilat als auch bei Warfarin um etwa 50 %.
Clopidogrel	Bei jungen männlichen Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Dabigatranetexilat und Clopidogrel nicht zu einer weiteren Verlängerung der kapillären Blutungszeit gegenüber Clopidogrel als Monotherapie. Zudem blieben die Dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$- und -$C_{max,ss}$-Werte sowie die Gerinnung als Maß für die Dabigatran-Wirkung bzw. die Hemmung der Thrombozytenaggregation als Maß für die Clopidogrel-Wirkung bei kombinierter Behandlung gegenüber den entsprechenden Monotherapien im Wesentlichen unverändert. Nach einer Initialdosis von jeweils 300 mg oder 600 mg Clopidogrel waren die Dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$- und -$C_{max,ss}$-Werte um etwa 30-40 % erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
Acetylsalicylsäure	Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure und 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich kann das Blutungsrisiko von 12 % auf 18 % bei 81 mg Acetylsalicylsäure bzw. auf 24 % bei 325 mg Acetylsalicylsäure erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).
Nieder-molekulares Heparin	Die gleichzeitige Anwendung von niedermolekularem Heparin, wie z. B. Enoxaparin, und Dabigatranetexilat wurde nicht gesondert untersucht. Nach einer Umstellung von einer 3-tägigen Enoxaparin-Behandlung mit einmal täglich 40 mg s.c. war die Dabigatran-Exposition 24 Stunden nach der letzten Enoxaparin-Dosis geringfügig niedriger als nach Einnahme von Dabigatranetexilat allein (Einzeldosis von 220 mg). Nach Behandlung mit Dabigatran bei vorausgegangener Enoxaparin-Behandlung wurde eine höhere Anti-FXa/FIIa-Aktivität beobachtet als nach Behandlung mit Dabigatranetexilat allein. Dies wird auf die noch weiter wirkende Enoxaparin-Behandlung zurückgeführt und als nicht klinisch relevant eingestuft. Die Vorbehandlung mit Enoxaparin ergab keine signifikanten Veränderungen bei anderen im Zusammenhang mit Dabigatran durchgeführten Blutgerinnungstests.

Sonstige Wechselwirkungen

Tabelle 11: Sonstige Wechselwirkungen

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) oder selektive Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs)	
SSRIs, SNRIs	SSRIs und SNRIs erhöhten das Blutungsrisiko in allen Behandlungsgruppen der RE-LY-Studie.
Substanzen mit Einfluss auf den Magensaft-pH	
Pantoprazol	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Pantoprazol wurde für Dabigatran eine Verringerung der AUC um ca. 30 % beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Pantoprazol sowie anderen Protonenpumpen-Hemmern und Dabigatranetexilat im Rahmen klinischer Prüfungen ergaben sich keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Dabigatranetexilat.
Ranitidin	Die gleichzeitige Anwendung von Ranitidin und Dabigatranetexilat zeigte keine klinisch relevante Wirkung auf das Ausmaß der Resorption von Dabigatran.

Wechselwirkungen von Dabigatranetexilat und Stoffwechselprofil von Dabigatran

Dabigatranetexilat und Dabigatran werden nicht über das Cytochrom-P450-System abgebaut und zeigten *in vitro* keine Wirkung auf menschliche Cytochrom-P450-Enzyme. Daher sind für Dabigatran keine diesbezüglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Dabigatranetexilat eine Schwangerschaft vermeiden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dabigatranetexilat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Dabigatranetexilat sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die Wirkung von Dabigatran auf Säuglinge während der Stillzeit vor. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Dabigatranetexilat unterbrochen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten für den Menschen verfügbar.

Im Tierversuch wurde bei 70 mg/kg (5fach höhere Plasmaexposition als bei Patienten) eine Wirkung auf die weibliche Fertilität in Form einer Abnahme der Implantationen und eines Anstiegs der Präimplantationsverluste beobachtet. Andere Wirkungen auf die weibliche Fertilität wurden nicht festgestellt. Auf die männliche Fertilität gab es keine Auswirkung. Bei Verabreichung maternal toxischer Dosen (entsprechend dem 5-10fachen der Plasmaexposition bei Patienten) wurde bei Ratten und Kaninchen eine Verminderung des fetalen Körpergewichts und der embryofetalen Lebensfähigkeit, einhergehend mit einem Anstieg fetaler Missbildungen, beobachtet. In der Prä- und Postnatalstudie wurde bei maternal toxischen Dosen (4fach höhere Plasmaexposition als bei Patienten) eine Zunahme der fetalen Mortalität festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dabigatranetexilat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Dabigatranetexilat wurde in klinischen Studien mit insgesamt etwa 64 000 Patienten untersucht. Davon wurden etwa 35 000 Patienten mit Dabigatranetexilat behandelt.

Insgesamt traten bei ca. 9 % der nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz behandelten Patienten (Kurzzeitbehandlung bis zu 42 Tage), bei 22 % der zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie behandelten Patienten mit Vorhofflimmern (Langzeitbehandlung bis zu 3 Jahre), 14 % der TVT/LE-Patienten und 15 % der zur Prävention von TVT/LE behandelten Patienten Nebenwirkungen auf.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Blutungen, die bei etwa 14 % der nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz kurzzeitig behandelten Patienten, bei 16,6 % der zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie langfristig behandelten Patienten mit Vorhofflimmern und bei 14,4 % der erwachsenen TVT/LE-Patienten auftraten. Blutungen traten außerdem in der RE-MEDY-Studie zur TVT/LE-Prävention (erwachsene Patienten) bei 19,4 % der Patienten und in der RE-SONATE-Studie zur TVT/LE-Prävention (erwachsene Patienten) bei 10,5 % der Patienten auf.

Da die in den drei Indikationen behandelten Patientenpopulationen nicht vergleichbar sind und sich die Blutungsereignisse über mehrere Systemorganklassen verteilen, ist die zusammenfassende Beschreibung der schweren Blutungen und der Blutungen insgesamt nach Indikation aufgeschlüsselt und in den Tabellen 13 bis 17 dargestellt.

Zwar waren größere oder schwere Blutungen in klinischen Studien selten, doch können sie auftreten und, unabhängig von ihrer Lokalisation, zu dauerhaften Schäden führen bzw. lebensbedrohlich oder sogar tödlich verlaufen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 12 zeigt die in Studien und der Anwendung im Markt identifizierten Nebenwirkungen zu den Indikationen Primärprävention von VTE nach chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz sowie Prävention von thromboembolischem Schlaganfall, systemischer Embolie bei Vorhofflimmern, TVT/LE-Therapie und TVT/LE-Prävention. Sie sind geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß folgender Einteilung: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (≥1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 12: Nebenwirkungen

	Häufigkeit		
Systemorganklasse / Bevorzugter Begriff	Primärprävention von VTE nach chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz	Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Vorhofflimmern	Prävention und Behandlung von TVT/LE
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Hämoglobin vermindert	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Thrombozytopenie	Selten	Gelegentlich	Selten
Hämatokrit vermindert	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Neutropenie	Häufigkeit nicht bekannt	Häufigkeit nicht bekannt	Häufigkeit nicht bekannt
Agranulozytose	Häufigkeit nicht bekannt	Häufigkeit nicht bekannt	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			
Arzneimittel-Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Hautausschlag	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Pruritus	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktion	Selten	Selten	Selten
Angioödem	Selten	Selten	Selten
Urtikaria	Selten	Selten	Selten
Bronchospasmus	Häufigkeit nicht bekannt	Häufigkeit nicht bekannt	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems			
Intrakranielle Blutungen	Selten	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen			
Hämatom	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Wundblutung	Gelegentlich	-	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Nasenbluten	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Hämoptyse	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gastrointestinale Blutung	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Bauchschmerzen	Selten	Häufig	Gelegentlich
Diarrhoe	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Dyspepsie	Selten	Häufig	Häufig
Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Rektale Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Hämorrhoidale Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Gastrointestinale Ulzera, einschließlich ösophagealer Ulzera	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Gastroösophagitis	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Gastroösophageale Refluxkrankheit	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Dysphagie	Selten	Gelegentlich	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen			
Abnorme Leberfunktion / Abnormer Leberfunktionstest	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
ALT erhöht	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich

	Häufigkeit		
Systemorganklasse / Bevorzugter Begriff	Primärprävention von VTE nach chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz	Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Vorhofflimmern	Prävention und Behandlung von TVT/LE
AST erhöht	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Leberenzyme erhöht	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich
Hyperbilirubinämie	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Hautblutung	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Alopezie	Häufigkeit nicht bekannt	Häufigkeit nicht bekannt	Häufigkeit nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Hämarthrose	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Urogenitale Blutung, einschließlich Hämaturie	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Blutung an einer Injektionsstelle	Selten	Selten	Selten
Blutung an der Eintrittsstelle eines Katheters	Selten	Selten	Selten
Blutige Absonderung	Selten	-	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Traumatische Blutung	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich
Blutung am Inzisionsort	Selten	Selten	Selten
Hämatom, postoperativ	Gelegentlich	-	-
Blutung, postoperativ	Gelegentlich	-	
Anämie, postoperativ	Selten	-	-
Absonderung, postoperativ	Gelegentlich	-	-
Wundsekretion	Gelegentlich	-	-
Chirurgische und medizinische Eingriffe			
Wunddrainage	Selten	-	-
Drainage, postoperativ	Selten	-	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungsreaktionen

Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus ist die Anwendung von Dabigatranetexilat unter Umständen mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder overte Blutungen in allen Geweben oder Organen assoziiert. Die Anzeichen, Symptome und der Schweregrad (einschließlich Tod) variieren nach Ort und Grad oder Ausmaß der Blutungen und/oder der Anämie. In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z. B. im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt) häufiger im Rahmen einer Langzeitbehandlung mit Dabigatranetexilat als unter VKA beobachtet. Daher ist zusätzlich zu einer geeigneten klinischen Überwachung die Ermittlung der Hämoglobin-/Hämatokritwerte im Labor zur Feststellung okkulter Blutungen sinnvoll. Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, z. B. bei Patienten mit mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion und/oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, welche die Hämostase beeinträchtigen oder die starke P-Glykoproteinhemmer erhalten (siehe Abschnitt 4.4 Blutungsrisiko). Hämorrhagische Komplikationen können als Schwächegefühl, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder eine unerklärliche Schwellung, Dyspnoe und unerklärlicher Schock auftreten.

Unter Dabigatranetexilat wurden bekannte Blutungskomplikationen wie Kompartmentsyndrom und akutes Nierenversagen aufgrund einer Hypoperfusion sowie eine Antikoagulans-assoziierte Nephropathie bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren beschrieben. Daher muss bei der Beurteilung des Zustandes eines antikoagulierten Patienten die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden. Für erwachsene Patienten steht im Fall einer unkontrollierbaren Blutung mit Idarucizumab ein spezifisches Antidot für Dabigatran zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.9).

Primärprävention von VTE bei orthopädischen Eingriffen

Tabelle 13 zeigt die Anzahl der Patienten (%) mit der Nebenwirkung Blutung während der Behandlungsphase in den beiden pivotalen klinischen Studien zur VTE-Prävention, aufgelistet nach Dosierung.

Tabelle 13: Anzahl der Patienten (%) mit der Nebenwirkung Blutung

	Dabigatranetexilat 150 mg einmal täglich N (%)	Dabigatranetexilat 220 mg einmal täglich N (%)	Enoxaparin N (%)
Anzahl	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Schwere Blutungen	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)

Blutungen insgesamt	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren

Tabelle 14 zeigt die Blutungsereignisse (schwere Blutungen und Blutungen insgesamt) in der pivotalen Studie zur Prävention von thromboembolischen Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Tabelle 14: Blutungsereignisse in der Studie zur Prävention von thromboembolischen Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern

	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Anzahl randomisierter Patienten	6 015	6 076	6 022
Schwere Blutungen	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakranielle Blutungen	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinale Blutungen	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Tödliche Blutungen	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Leichte Blutungen	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Blutungen insgesamt	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Für Patienten, die randomisiert mit 110 mg oder 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt wurden, ergab sich ein signifikant niedrigeres Risiko lebensbedrohlicher Blutungen und intrakranieller Blutungen gegenüber Warfarin ($p < 0,05$). Darüber hinaus wurde bei beiden Dosisstärken von Dabigatranetexilat eine statistisch signifikant niedrigere Gesamtblutungsrate festgestellt. Für Patienten, die randomisiert mit 110 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt wurden, ergab sich ein signifikant niedrigeres Risiko schwerer Blutungen gegenüber Warfarin (Hazard Ratio 0,81 [$p = 0,0027$]). Für Patienten, die randomisiert mit 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt wurden, ergab sich ein signifikant höheres Risiko schwerer gastrointestinaler Blutungen gegenüber Warfarin (Hazard Ratio 1,48 [$p = 0,0005$]). Diese Wirkung wurde vorwiegend bei Patienten ≥ 75 Jahren beobachtet. Der klinische Nutzen von Dabigatran in Bezug auf Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie sowie das geringere Risiko für intrakranielle Blutungen gegenüber Warfarin bleibt über einzelne Patienten-Subgruppen hinweg erhalten (z. B. beeinträchtigte Nierenfunktion, Alter, gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder P-Glykoproteinhemmern). Bei Behandlung mit Gerinnungshemmern ist generell das Risiko für schwere Blutungen in bestimmten Patientengruppen erhöht. Unter Dabigatran besteht ein zusätzliches Risiko wegen möglicher gastrointestinaler Blutungen. Diese treten typischerweise innerhalb der ersten 3-6 Monate nach Beginn einer Dabigatranetexilat-Behandlung auf.

Behandlung von TVT und LE sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (TVT/LE-Therapie)

Tabelle 15 zeigt die Blutungsereignisse in den gepoolten pivotalen Studien RE-COVER und RE-COVER II zur Behandlung von TVT und LE. In den gepoolten Studien waren die Werte für die primären Sicherheitsendpunkte „schwere Blutungen", „schwere oder klinisch relevante Blutungen" und „Blutungen insgesamt" signifikant niedriger als bei Warfarin (nominales Signifikanzniveau von 5 %).

Tabelle 15: Blutungsereignisse in den Studien RE-COVER und RE-COVER II zur Behandlung von TVT und LE

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin	Hazard Ratio versus Warfarin (95%-Konfidenzintervall)
Patienten in der Sicherheitsanalyse	2 456	2 462	
Schwere Blutungen	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36-0,99)
Intrakranielle Blutungen	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09-2,74)
Schwere gastrointestinale Blutungen	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36-1,93)
Lebensbedrohliche Blutungen	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19-2,36)
Schwere Blutungen/klinisch relevante Blutungen	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45-0,71)
Blutungen insgesamt	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59-0,77)
Gastrointestinale Blutungen insgesamt	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90-1,82)

Die Blutungsereignisse wurden ab der ersten Einnahme von Dabigatranetexilat bzw. Warfarin nach Absetzen der parenteralen Therapie (orale Behandlungsphase) gezählt. Sämtliche während der Dabigatranetexilat-Behandlung aufgetretenen Blutungsereignisse sind enthalten. Alle im Rahmen der Warfarin-Behandlung aufgetretenen Blutungsereignisse sind berücksichtigt, ausgenommen jene, die während der Überlappungsphase von Warfarin mit der parenteralen Therapie aufgetreten sind.

Tabelle 16 zeigt die Blutungsereignisse in der pivotalen Studie REMEDY zur Prävention von TVT und LE. Einige Blutungsereignisse (schwere Blutungen/schwere oder klinisch relevante Blutungen und Blutungen insgesamt) waren signifikant niedriger (nominales Signifikanzniveau von 5 %) bei Patienten, die Dabigatranetexilat erhielten, verglichen mit denjenigen, die Warfarin erhielten.

Tabelle 16: Blutungsereignisse in der Studie RE-MEDY zur Prävention von TVT und LE

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin	Hazard Ratio versus Warfarin (95%-Konfidenzintervall)
Behandelte Patienten	1 430	1 426	
Schwere Blutungen	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25-1,16)
Intrakranielle Blutungen	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nicht abschätzbar*
Schwere gastrointestinale Blutungen	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nicht abschätzbar*
Lebensbedrohliche Blutungen	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nicht abschätzbar*
Schwere Blutungen/klinisch relevante Blutungen	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Blutungen insgesamt	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61-0,83)
Gastrointestinale Blutungen insgesamt	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87-2,20)

* Hazard Ratio nicht schätzbar, da in keiner Kohorte/Behandlung ein Ereignis auftrat

Tabelle 17 zeigt die Blutungsereignisse in der pivotalen Studie RESONATE zur Prävention von TVT und LE. Das Verhältnis aus der Kombination von schweren Blutungen/schweren oder klinisch relevanten Blutungen und Blutungen insgesamt war signifikant niedriger (nominales Signifikanzniveau von 5 %) bei Patienten, die Placebo erhielten, verglichen mit denjenigen, die Dabigatranetexilat erhielten.

Tabelle 17: Blutungsereignisse in der Studie RE-SONATE zur Prävention von TVT und LE

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Placebo	Hazard Ratio versus Placebo (95%-Konfidenzintervall)
Behandelte Patienten	684	659	
Schwere Blutungen	2 (0,3 %)	0	Nicht abschätzbar*
Intrakranielle Blutungen	0	0	Nicht abschätzbar*
Schwere gastrointestinale Blutungen	2 (0,3 %)	0	Nicht abschätzbar*
Lebensbedrohliche Blutungen	0	0	Nicht abschätzbar*
Schwere Blutungen/klinisch relevante Blutungen	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43-5,07)
Blutungen insgesamt	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20-2,61)
Gastrointestinale Blutungen insgesamt	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46-12,27)

* Hazard Ratio nicht schätzbar, da bei keiner Behandlung ein Ereignis auftrat

Agranulozytose und Neutropenie

Während der Anwendung von Dabigatranetexilat nach der Zulassung wurde in sehr seltenen Fällen über Agranulozytose und Neutropenie berichtet. Da im Rahmen der Anwendungsbeobachtung die Größe der Population, aus der die Meldungen stammen, nicht bekannt ist, kann die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht zuverlässig bestimmt werden. Die Melderate beträgt schätzungsweise 7 Ereignisse pro 1 Million Patientenjahre für Agranulozytose und 5 Ereignisse pro 1 Million Patientenjahre für Neutropenie.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Dabigatranetexilat im Rahmen der Behandlung von VTE und der Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen wurde in zwei Phase-III-Studien (DIVERSITY und 1160.108) untersucht. Insgesamt wurden 328 Kinder und Jugendliche mit Dabigatranetexilat behandelt. Die Patienten erhielten auf Grundlage von Alter und Körpergewicht festgelegte Dosen von Dabigatranetexilat in einer dem Alter angemessenen Darreichungsform.

Insgesamt wird erwartet, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern das gleiche ist wie bei Erwachsenen.

Insgesamt traten bei 26 % der Kinder und Jugendlichen, die aufgrund von VTE und zur Prävention rezidivierender VTE mit Dabigatranetexilat behandelt wurden, Nebenwirkungen auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 18 zeigt die Nebenwirkungen, die in den Studien zur Behandlung von VTE und zur Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen identifiziert wurden. Sie sind geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß folgender Einteilung: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (≥1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 18: Nebenwirkungen

	Häufigkeit
Systemorganklasse / Bevorzugter Begriff	Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	Häufig
Hämoglobin vermindert	Gelegentlich
Thrombozytopenie	Häufig
Hämatokrit vermindert	Gelegentlich
Neutropenie	Gelegentlich
Agranulozytose	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	
Arzneimittel-Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Hautausschlag	Häufig
Pruritus	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktion	Häufigkeit nicht bekannt
Angioödem	Häufigkeit nicht bekannt
Urtikaria	Häufig
Bronchospasmus	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	
Intrakranielle Blutungen	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	
Hämatom	Häufig
Blutung	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nasenbluten	Häufig
Hämoptyse	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Blutung	Gelegentlich
Bauchschmerzen	Gelegentlich
Diarrhoe	Häufig
Dyspepsie	Häufig
Übelkeit	Häufig
Rektale Blutung	Gelegentlich
Hämorrhoidale Blutung	Häufigkeit nicht bekannt
Gastrointestinale Ulzera, einschließlich ösophagealer Ulzera	Häufigkeit nicht bekannt
Gastroösophagitis	Gelegentlich
Gastroösophageale Refluxkrankheit	Häufig
Erbrechen	Häufig
Dysphagie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	
Abnorme Leberfunktion/ Abnormer Leberfunktionstest	Häufigkeit nicht bekannt
ALT erhöht	Gelegentlich
AST erhöht	Gelegentlich
Leberenzyme erhöht	Häufig
Hyperbilirubinämie	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Hautblutung	Gelegentlich
Alopezie	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Hämarthrose	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Urogenitale Blutung, einschließlich Hämaturie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Blutung an einer Injektionsstelle	Häufigkeit nicht bekannt
Blutung an der Eintrittsstelle eines Katheters	Häufigkeit nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Traumatische Blutung	Gelegentlich
Blutung am Inzisionsort	Häufigkeit nicht bekannt

Blutungsreaktionen

In den beiden Phase-III-Studien zur Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen trat bei insgesamt 7 Patienten (2,1 %) eine schwere Blutung, bei 5 Patienten (1,5 %) eine klinisch relevante nicht schwere Blutung und bei 75 Patienten (22,9 %) eine leichte Blutung auf. Die Inzidenz von Blutungen war in der ältesten Altersgruppe (12 bis < 18 Jahre: 28,6 %) insgesamt höher als in den jüngeren Altersgruppen (Geburt bis < 2 Jahre: 23,3 %; 2 bis < 12 Jahre: 16,2 %). Größere oder schwere Blutungen können unabhängig von ihrer Lokalisation zu dauerhaften Schäden führen bzw. lebensbedrohlich oder sogar tödlich verlaufen.

Meldung des Verdachts auf 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In höheren als den empfohlenen Dosierungen führt Dabigatranetexilat zu einem erhöhten Blutungsrisiko.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung können Blutgerinnungstests helfen, das Blutungsrisiko zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine quantitative Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben, gegebenenfalls wiederholt durchgeführt, ermöglicht eine Vorhersage, zu welchem Zeitpunkt bestimmte Dabigatranspiegel erreicht sein werden (siehe Abschnitt 5.1), auch für den Fall, dass zusätzliche Maßnahmen, wie z. B. eine Dialyse, eingeleitet worden sind.

Bei übermäßiger Gerinnungshemmung muss die Behandlung mit Dabigatranetexilat unter Umständen unterbrochen werden. Da Dabigatran überwiegend renal ausgeschieden wird, ist eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Aufgrund der geringen Plasmabindung ist Dabigatran dialysefähig; es liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor, die den Nutzen dieses Ansatzes in klinischen Prüfungen zeigen (siehe Abschnitt 5.2).

Management von Blutungskomplikationen

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

Für erwachsene Patienten in Situationen, in denen eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Idarucizumab) zur Verfügung, das die pharmakodynamische Wirkung von Dabigatran hemmt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Idarucizumab bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Gerinnungsfaktorenkonzentrate (aktivierte oder nicht-aktivierte) oder rekombinanter Faktor VIIa können zur Behandlung in Betracht gezogen werden. Es gibt experimentelle Nachweise, die die Rolle dieser Arzneimittel bei der Umkehrung des Antikoagulationseffekts von Dabigatran unterstützen, jedoch sind die Daten hinsichtlich des klinischen Nutzens und des möglichen Risikos von Rebound-Thromboembolien sehr begrenzt. Die Ergebnisse von Gerinnungstests können nach Gabe der vorgeschlagenen Gerinnungsfaktorenkonzentrate unzuverlässig werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Tests ist besondere Vorsicht angezeigt. Ebenfalls in Betracht gezogen werden sollte die Anwendung von Thrombozytenkonzentraten in Fällen, in denen eine Thrombozytopenie vorliegt oder lang wirksame plättchenhemmende Arzneimittel eingesetzt wurden. Jegliche symptomatische Behandlung sollte nach Ermessen des Arztes eingeleitet werden.

Bei schweren Blutungen sollte, je nach lokaler Verfügbarkeit, die Konsultation eines Gerinnungsexperten in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, direkte Thrombininhibitoren, ATC-Code: B01AE07

Wirkmechanismus

Dabigatranetexilat ist ein kleinmolekulares Prodrug, das keine pharmakologische Aktivität aufweist. Nach oraler Anwendung wird Dabigatranetexilat rasch resorbiert und mittels Esterase-katalysierter Hydrolyse im Plasma und in der Leber in Dabigatran umgewandelt. Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombininhibitor und das wichtigste Wirkprinzip im Plasma.
Da Thrombin (Serinprotease) in der Gerinnungskaskade die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin bewirkt, verhindert seine Hemmung folglich die Thrombusentstehung. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibringebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Im Rahmen tierexperimenteller *In-vivo-* und *Ex-vivo*-Studien wurden die antithrombotische Wirksamkeit und die antikoagulierende Wirkung von Dabigatran nach intravenöser Gabe sowie von Dabigatranetexilat nach oraler Gabe in verschiedenen Thrombose-Tiermodellen nachgewiesen.

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

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

Die Ecarin-clotting-Zeit kann ein direktes Maß für die Aktivität von direkten Thrombininhibitoren darstellen.

Der weit verbreitete aPTT-Test bietet eine grobe Abschätzung über das Ausmaß der Gerinnungshemmung unter Dabigatran. Der aPTT-Test weist jedoch eine eingeschränkte Sensitivität auf und ist im Hinblick auf eine präzise Quantifizierung der gerinnungshemmenden Wirkung, insbesondere bei hohen Plasmakonzentrationen von Dabigatran, nicht geeignet. Obwohl hohe aPTT-Werte mit Vorsicht interpretiert werden sollten, 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 Dabigatranspiegel abbilden. Dies kann zur Beurteilung des Blutungsrisikos herangezogen werden. Das bedeutet, dass eine Überschreitung der 90. Perzentile der Dabigatran-Talspiegel oder eines Gerinnungstests, wie z. B. der aPTT im Talspiegel mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sein kann (aPTT-Grenzwerte, siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 6).

Primärprävention von VTE bei orthopädischen Eingriffen

Im Steady State (nach 3 Tagen) betrug das geometrische Mittel der maximalen Dabigatran-Plasmakonzentration etwa 2 Stunden nach Gabe von 220 mg Dabigatranetexilat 70,8 ng/ml (35,2-162 ng/ml im Bereich der 25. bis 75. Perzentile). Das geometrische Mittel der am Ende des Dosierungsintervalls (24 Stunden nach einer 220-mg-Dabigatran-Dosis) gemessenen Dabigatran-Plasmatalkonzentration betrug im Durchschnitt 22,0 ng/ml (13,0-35,7 ng/ml im Bereich der 25. bis 75. Perzentile).

In einer Studie, die ausschließlich an Patienten mit mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CrCl 30-50 ml/min) durchgeführt wurde, die einmal täglich mit Dabigatranetexilat 150 mg behandelt wurden, betrug das geometrische Mittel der Dabigatran-Talspiegelkonzentration, die am Ende des Dosierungsintervalls gemessen wurde, im Durchschnitt 47,5 ng/ml (29,6-72,2 ng/ml im Bereich der 25. bis 75. Perzentile).

Bei Patienten, die zur Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTEs) nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz mit einer Dabigatranetexilat-Dosis von 220 mg einmal täglich behandelt wurden,

- lag die 90. Perzentile des Dabigatran-Plasmatalspiegels bei 67 ng/ml (20-28 Stunden nach der vorhergehenden Dosis) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9),
- betrug die 90. Perzentile des im Talspiegel gemessenen aPTT-Wertes (20-28 Stunden nach der vorhergehenden Dosis) 51 Sekunden, und damit das 1,3fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs.

Die Ecarin-clotting-Zeit wurde nicht bei Patienten gemessen, die zur Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTEs) nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz mit einer Dabigatranetexilat-Dosis von 220 mg einmal täglich behandelt wurden.

Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (SPAF)

Im Steady State betrug das geometrische Mittel der maximalen Dabigatran-Plasmakonzentration etwa 2 Stunden nach Einnahme von 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich 175 ng/ml (117-275 ng/ml im Bereich der 25. bis 75. Perzentile). Das geometrische Mittel der am Ende des Dosierungsintervalls (d. h. 12 Stunden nach einer abendlichen 150-mg-Dabigatran-Dosis) morgens gemessenen Dabigatran-Plasmatalkonzentration betrug im Durchschnitt 91,0 ng/ml (61,0-143 ng/ml im Bereich der 25. bis 75. Perzentile).

Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien mit einer Dabigatranetexilat-Dosis von 150 mg zweimal täglich behandelt wurden,

- betrug die 90. Perzentile des Dabigatran-Plasmatalspiegels (10-16 Stunden nach der vorhergehenden Dosis) etwa 200 ng/ml,
- überstieg der im Talspiegel gemessene ECT-Wert (10-16 Stunden nach der vorhergehenden Dosis) den oberen Grenzwert des Normbereichs um etwa das 3fache, bezogen auf die beobachtete 90. Perzentile der ECT-Verlängerung auf 103 Sekunden,
- spiegelt ein aPTT-Verhältnis von mehr als dem 2fachen des oberen Grenzwertes des Normbereiches (Verlängerung der aPTT auf ca. 80 Sekunden), im Talspiegel gemessen (10-16 Stunden nach der vorherigen Dosis), die 90. Perzentile der Beobachtungen wider.

Behandlung von TVT und LE sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (TVT/LE)

Bei Patienten, deren TVT und LE mit 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt wurde, betrug das geometrische Mittel der Talkonzentration von Dabigatran, gemessen innerhalb von 10–16 Stunden nach der Einnahme, am Ende des Dosierungsintervalls (d. h. 12 Stunden nach Einnahme der Abenddosis von 150 mg Dabigatran) 59,7 ng/ml (Spanne von 38,6–94,5 ng/ml im Bereich der 25. bis 75. Perzentile). Bei TVT- und LE-Patienten, die mit Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich behandelt wurden,

- betrug die 90. Perzentile der Dabigatran-Plasmatalkonzentration (gemessen 10-16 Stunden nach der vorhergehenden Dosis) etwa 146 ng/ml,
- überstieg der im Talspiegel gemessene ECT-Wert (10-16 Stunden nach der vorhergehenden Dosis) den Ausgangswert um etwa das 2,3fache, bezogen auf die beobachtete 90. Perzentile der ECT-Verlängerung auf 74 Sekunden,
- betrug die 90. Perzentile der im Talspiegel gemessenen aPTT (10-16 Stunden nach der vorhergehenden Dosis) 62 Sekunden, das ist das 1,8fache des Ausgangswerts.

Für Patienten, die zur Prävention von rezidivierenden TVT und LE mit 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt wurden, liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ethnische Zugehörigkeit

Bisher sind keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen kaukasischen, afroamerikanischen, hispanoamerikanischen, japanischen und chinesischen Patienten beobachtet worden.

Klinische Studien zur Prävention von VTE nach Implantation von Endoprothesen in großen Gelenken

In 2 großen randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudien mit Dosisbestätigung erhielten Patienten, die sich einem elektiven größeren orthopädischen Eingriff (chirurgischer Knie- bzw. Hüftgelenksersatz) unterzogen, bei sichergestellter Hämostase innerhalb von 1-4 Stunden nach dem Eingriff 75 mg oder 110 mg Dabigatranetexilat sowie anschließend 150 mg oder 220 mg einmal täglich oder aber 40 mg Enoxaparin am Tag vor dem Eingriff sowie im Anschluss täglich.
In der RE-MODEL-Studie (Kniegelenksersatz) erfolgte die Behandlung über 6-10 Tage, in der RE-NOVATE-Studie (Hüftgelenksersatz) über 28-35 Tage. Die Gesamtzahl der behandelten Patienten betrug 2 076 (Knie) bzw. 3 494 (Hüfte).

Primärer Endpunkt in beiden Studien war der kombinierte Endpunkt aus Gesamtzahl der VTE-Ereignisse (einschließlich Lungenembolie [LE], proximaler und distaler tiefer Venenthrombose [TVT], sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch, festgestellt mittels routinemäßig durchgeführter Phlebografie) und Mortalität jeglicher Ursache. Ein sekundärer Endpunkt, der als klinisch relevanter betrachtet wird, war der kombinierte Endpunkt aus schwerer VTE (einschließlich Lungenembolie und proximaler tiefer Venenthrombose, sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch, festgestellt mittels routinemäßig durchgeführter Phlebografie) und VTE-bezogener Mortalität.
Die Ergebnisse beider Studien zeigten, dass der antithrombotische Effekt von 220 mg und 150 mg Dabigatranetexilat im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich Gesamtzahl der VTE-Ereignisse und Mortalität jeglicher Ursache statistisch nicht unterlegen war. Das Risiko einer schweren VTE und VTE-bezogenen Mortalität war für die 150-mg-Dosis geringfügig höher als für Enoxaparin (Tabelle 19). Bessere Ergebnisse wurden für die 220-mg-Dosis beobachtet: Das Risiko einer schweren VTE war geringfügig niedriger als für Enoxaparin (Tabelle 19).

Die klinischen Studien wurden in einer Patientenpopulation mit einem durchschnittlichen Alter > 65 Jahren durchgeführt.

Es bestanden keine Unterschiede in den klinischen Studien der Phase 3 bezüglich Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Männern und Frauen.

In der untersuchten Patientenpopulation von RE-MODEL und RE-NOVATE (5 539 behandelte Patienten) lagen folgende Begleiterkrankungen vor: Hypertonie 51 %, Diabetes und koronare Herzkrankheit je 9 %. Bei 20 % der Patienten war anamnestisch eine venöse Insuffizienz bekannt. Keine dieser Erkrankungen zeigte einen Einfluss auf die Wirkung von Dabigatran bezüglich VTE-Prävention oder Blutungsraten.

Die Daten für den Endpunkt „schwere VTE und VTE-bezogene Mortalität" waren hinsichtlich des primären Wirksamkeits-Endpunktes homogen und sind in Tabelle 19 dargestellt.

Die Daten für die Endpunkte „Gesamtzahl der VTE-Ereignisse und Gesamtmortalität" sind in Tabelle 20 dargestellt.

Die Daten für den Endpunkt „schwere Blutung" sind in Tabelle 21 enthalten.

Tabelle 19: Analyse schwerer VTE und VTE-bezogener Mortalität während der Behandlungsphase in den Studien RE-MODEL und RE-NOVATE zu orthopädischen Eingriffen

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg einmal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg einmal täglich	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (Hüfte)			
N	909	888	917
Inzidenz (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risikoverhältnis zu Enoxaparin	0,78	1,09	
95%-Konfidenzintervall	0,48-1,27	0,70-1,70	
RE-MODEL (Knie)			
N	506	527	511
Inzidenz (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risikoverhältnis zu Enoxaparin	0,73	1,08	
95%-Konfidenzintervall	0,36-1,47	0,58-2,01	

Tabelle 20: Analyse der Gesamtzahl der VTE-Ereignisse und Gesamtmortalität während der Behandlungsphase in den Studien RE-MODEL und RE-NOVATE zu orthopädischen Eingriffen

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg einmal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg einmal täglich	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (Hüfte)			
N	880	874	897
Inzidenz (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risikoverhältnis zu Enoxaparin	0,9	1,28	
95%-Konfidenzintervall	(0,63-1,29)	(0,93-1,78)	
RE-MODEL (Knie)			
N	503	526	512
Inzidenz (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risikoverhältnis zu Enoxaparin	0,97	1,07	
95%-Konfidenzintervall	(0,82-1,13)	(0,92-1,25)	

Tabelle 21: Anzahl schwerer Blutungen in der RE-MODEL- und der RE-NOVATE-Studie nach Behandlungsgruppe

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg einmal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg einmal täglich	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (Hüfte)			
Anzahl der Patienten N	1 146	1 163	1 154
Anzahl schwerer Blutungen N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (Knie)			
Anzahl der Patienten N	679	703	694
Anzahl schwerer Blutungen N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren

Der klinische Nachweis für die Wirksamkeit von Dabigatranetexilat ergibt sich aus der RE-LY-Studie (**R**andomised **E**valuation of **L**ong–term anticoagulant therap**y**) - einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten Parallelgruppenstudie mit zwei verblindeten Dosierungen von Dabigatranetexilat (110 mg bzw. 150 mg zweimal täglich) gegenüber offen gegebenem Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern mit mäßigem bis hohem Risiko für Schlaganfall und systemische Embolie. Das primäre Ziel dieser Studie war festzustellen, ob Dabigatranetexilat hinsichtlich der Verringerung des kombinierten Endpunktes Schlaganfall und systemische Embolie gegenüber Warfarin nicht unterlegen ist. Ebenso wurde die statistische Überlegenheit analysiert.

In der RE-LY-Studie wurden insgesamt 18 113 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 71,5 Jahren und einem mittleren $CHADS_2$-Score von 2,1 randomisiert. 64 % der Patienten waren männlichen Geschlechts; 70 % waren kaukasischer und 16 % asiatischer Zugehörigkeit.

Bei Patienten, die randomisiert Warfarin erhielten, betrug die Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2-3) im Durchschnitt 64,4 % (Median 67 %).

Die RE-LY-Studie hat gezeigt, dass Dabigatranetexilat bei einer Dosis von 110 mg zweimal täglich hinsichtlich der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern Warfarin nicht unterlegen ist, wobei das Risiko für intrakranielle Blutungen, Blutungen insgesamt und schwere Blutungen verringert ist. Die Dosis von 150 mg zweimal täglich vermindert das Risiko für ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, vaskulären Tod, intrakranielle Blutungen und Blutungen insgesamt signifikant gegenüber Warfarin. Die Anzahl an schweren Blutungen war bei dieser Dosierung mit Warfarin vergleichbar. Die Myokardinfarktrate war unter Dabigatranetexilat (110 mg zweimal täglich bzw. 150 mg zweimal täglich) gegenüber Warfarin leicht erhöht (Hazard Ratio 1,29; p = 0,0929 bzw. Hazard Ratio 1,27; p = 0,1240). Mit verbesserter Überwachung des INR-Wertes verringert sich der beobachtete Vorteil von Dabigatranetexilat gegenüber Warfarin.

In den Tabellen 22-24 sind die Daten der wichtigsten Ergebnisse in der Gesamtpopulation aufgelistet.

Tabelle 22: Erstes Auftreten von Schlaganfall oder systemischer Embolie (primärer Endpunkt) während der Studienphase in der RE-LY-Studie

	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Anzahl randomisierter Patienten	6 015	6 076	6 022
Schlaganfall und/oder systemische Embolie			
Inzidenz (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Hazard Ratio vs. Warfarin (95%-Konfidenzintervall)	0,89 (0,73-1,09)	0,65 (0,52-0,81)	
p-Wert für Überlegenheit	0,2721	0,0001	

% bezieht sich auf die jährliche Ereignisrate

Tabelle 23: Erstes Auftreten von ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen während der Studienphase in der RE-LY-Studie

	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Anzahl randomisierter Patienten	6 015	6 076	6 022
Schlaganfall			
Inzidenz (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Hazard Ratio vs. Warfarin (95%-Konfidenzintervall)	0,91 (0,74-1,12)	0,64 (0,51-0,81)	
p-Wert	0,3553	0,0001	
Systemische Embolie			
Inzidenz (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Hazard Ratio vs. Warfarin (95%-Konfidenzintervall)	0,71 (0,37-1,38)	0,61 (0,30-1,21)	
p-Wert	0,3099	0,1582	
Ischämischer Schlaganfall			
Inzidenz (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Hazard Ratio vs. Warfarin (95%-Konfidenzintervall)	1,13 (0,89-1,42)	0,76 (0,59-0,98)	
p-Wert	0,3138	0,0351	
Hämorrhagischer Schlaganfall			
Inzidenz (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Hazard Ratio vs. Warfarin (95%-Konfidenzintervall)	0,31 (0,17-0,56)	0,26 (0,14-0,49)	
p-Wert	0,0001	< 0,0001	

% bezieht sich auf die jährliche Ereignisrate

Tabelle 24: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität während der Studienphase in der RE-LY-Studie

	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Anzahl randomisierter Patienten	6 015	6 076	6 022
Gesamtmortalität			
Inzidenz (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Hazard Ratio vs. Warfarin (95%-Konfidenzintervall)	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)	
p-Wert	0,1308	0,0517	
Vaskuläre Mortalität			
Inzidenz (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Hazard Ratio vs. Warfarin (95%-Konfidenzintervall)	0,90 (0,77-1,06)	0,85 (0,72-0,99)	
p-Wert	0,2081	0,0430	

% bezieht sich auf die jährliche Ereignisrate

In den Tabellen 25-26 sind die Ergebnisse des primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunktes in relevanten Patienten-Subgruppen aufgelistet.

Hinsichtlich des primären Endpunktes Schlaganfall/systemische Embolie ergab sich für keine der Patienten-Subgruppen (Alter, Gewicht, Geschlecht, Nierenfunktion, ethnische Zugehörigkeit usw.) ein unterschiedliches Risikoverhältnis gegenüber Warfarin.

Tabelle 25: Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Schlaganfall/systemische Embolie nach Patienten-Subgruppe

Endpunkt	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich vs. Warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich vs. Warfarin
Alter (Jahre)		
< 65	1,10 (0,64-1,87)	0,51 (0,26-0,98)
≥ 65 und < 75	0,86 (0,62-1,19)	0,67 (0,47-0,95)
≥ 75	0,88 (0,66-1,17)	0,68 (0,50-0,92)
≥ 80	0,68 (0,44-1,05)	0,67 (0,44-1,02)
CrCl (ml/min)		
≥ 30 und < 50	0,89 (0,61-1,31)	0,48 (0,31-0,76)

≥ 50 und < 80	0,91 (0,68-1,20)	0,65 (0,47-0,88)
≥ 80	0,81 (0,51-1,28)	0,69 (0,43-1,12)

In Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt „schwere Blutungen" ergab sich ein Zusammenhang zwischen Behandlungseffekt und Alter. Das relative Blutungsrisiko für Dabigatran gegenüber Warfarin erhöhte sich mit dem Alter. Am höchsten war das relative Risiko bei Patienten ≥ 75 Jahren. Die Thrombozytenfunktionshemmer Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel führen bei gleichzeitiger Anwendung mit Dabigatranetexilat oder mit Warfarin in etwa zu einer Verdopplung der Rate schwerer Blutungen. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Behandlungseffekten und Patienten-Subgruppen hinsichtlich Nierenfunktion und $CHADS_2$-Score.

Tabelle 26: Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervall für schwere Blutungen nach Patienten-Subgruppe

Endpunkt	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich vs. Warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich vs. Warfarin
Alter (Jahre)		
< 65	0,32 (0,18-0,57)	0,35 (0,20-0,61)
≥ 65 und < 75	0,71 (0,56-0,89)	0,82 (0,66-1,03)
≥ 75	1,01 (0,84-1,23)	1,19 (0,99-1,43)
≥ 80	1,14 (0,86-1,51)	1,35 (1,03-1,76)
CrCl (ml/min)		
≥ 30 und < 50	1,02 (0,79-1,32)	0,94 (0,73-1,22)
≥ 50 und < 80	0,75 (0,61-0,92)	0,90 (0,74-1,09)
≥ 80	0,59 (0,43-0,82)	0,87 (0,65-1,17)
Anwendung von Acetylsalicylsäure	0,84 (0,69-1,03)	0,97 (0,79-1,18)
Anwendung von Clopidogrel	0,89 (0,55-1,45)	0,92 (0,57-1,48)

RELY-ABLE (multizentrische Langzeitstudie zur Dabigatran-Behandlung bei Patienten mit Vorhofflimmern, die an der RE-LY-Studie teilgenommen hatten)

Die RELY-ABLE-Studie lieferte zusätzliche Sicherheitsdaten zu einer Patientenkohorte, die die in RE-LY zugewiesene Dabigatranetexilatdosierung fortführte. Patienten konnten an der RELY-ABLE-Studie teilnehmen, sofern sie in RE-LY zum Zeitpunkt der letzten RE-LY-Studienvisite die Studienbehandlung nicht dauerhaft abgebrochen hatten. In RELY-ABLE eingeschlossene Patienten erhielten weiterhin doppelt-verblindetes Dabigatranetexilat in der initial in der RE-LY-Studie zugewiesenen Dosierung über einen Zeitraum von bis zu 43 Monaten nach Beendigung der RE-LY-Studie (mittlere Gesamtbeobachtungszeit der RE-LY- und RELY-ABLE-Studie 4,5 Jahre). Es wurden 5.897 Patienten in RELY-ABLE eingeschlossen. Dies entspricht 49 % der Patienten, die ursprünglich in RE-LY in einen der beiden Dabigatranetexilat-Behandlungsarme randomisiert wurden und 86 % der grundsätzlich für die Aufnahme in RELY-ABLE geeigneten Patienten.
Während der zusätzlichen Behandlung von 2,5 Jahren in RELY-ABLE (maximale Expositionszeit 6 Jahre; RE-LY und RELY-ABLE zusammen) wurde das Langzeit-Sicherheitsprofil von Dabigatranetexilat für beide untersuchten Dosen (110 mg zweimal täglich bzw. 150 mg zweimal täglich) bestätigt. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte unter einer Behandlung mit Dabigatranetexilat beobachtet.
Die Rate an klinischen Ereignissen wie schweren Blutungen oder anderen Blutungsereignissen war konsistent mit der in der RE-LY-Studie beobachteten Rate.

Daten aus nicht interventionellen Studien

In der nicht interventionellen Studie GLORIA-AF wurden unter klinischen Praxisbedingungen prospektiv (in der zweiten Phase) Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit neu diagnostiziertem, nicht valvulärem Vorhofflimmern unter Dabigatranetexilat gesammelt. Die Studie umfasste 4 859 Patienten unter Dabigatranetexilat (55 % bekamen 150 mg zweimal täglich, 43 % bekamen 110 mg zweimal täglich und 2 % bekamen 75 mg zweimal täglich). Die Patienten wurden 2 Jahre lang nachbeobachtet. Der mittlere $CHADS_2$- bzw. HAS-BLED-Score lag bei 1,9 bzw. 1,2. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer unter Therapie betrug 18,3 Monate. Es wurden 0,97 schwere Blutungen pro 100 Patientenjahre beobachtet. Pro 100 Patientenjahre traten 0,46 lebensbedrohliche Blutungen, 0,17 Hirnblutungen und 0,60 Magendarmblutungen auf. Es wurden 0,65 Schlaganfälle pro 100 Patientenjahre beobachtet.

Zusätzlich war in einer nicht interventionellen Studie (Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164) mit mehr als 134 000 älteren Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern in den USA (mit mehr als 37 500 Patientenjahren an Nachbeobachtungszeit unter Therapie) Dabigatranetexilat (84 % der Patienten bekamen 150 mg zweimal täglich, 16 % bekamen 75 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Warfarin mit einem verringerten Risiko für ischämischen Schlaganfall (Hazard Ratio 0,80, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,67-0,96), intrakranielle Blutungen (Hazard Ratio 0,34, KI 0,26-0,46) und Mortalität (Hazard Ratio 0,86, KI 0,77-0,96) und einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen (Hazard Ratio 1,28, KI 1,14-1,44) assoziiert. Unterschiede bei schweren Blutungen (Hazard Ratio 0,97, KI 0,88-1,07) wurden nicht beobachtet.

Diese Beobachtungen unter klinischen Praxisbedingungen entsprechen dem etablierten Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Dabigatranetexilat in der RE-LY-Studie für diese Indikation.

Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) mit Stent-Einsatz unterzogen

Eine prospektive, randomisierte, offene Studie (Phase IIIb) mit verblindeter Endpunktbeurteilung (PROBE) wurde mit 2.725 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stent-Einsatz unterzogen (RE-DUAL PCI), zur Evaluation der Dual-Therapie mit Dabigatranetexilat (110 mg oder 150 mg zweimal täglich) plus Clopidogrel oder Ticagrelor (P2Y12-Antagonist) versus Dreifach-Therapie mit Warfarin (angepasst an einen INR-Wert von 2,0-3,0) plus Clopidogrel oder Ticagrelor und Acetylsalicylsäure durchgeführt. Patienten wurden randomisiert und erhielten 110 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich (Dual-Therapie), 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich (Dual-Therapie) oder Warfarin (Dreifach-Therapie). Ältere Patienten außerhalb der USA (≥ 80 Jahre in allen Ländern, ≥ 70 Jahre in Japan) wurden randomisiert und der mit 110 mg Dabigatranetexilat behandelten Dual-Therapiegruppe oder der Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe zugeteilt. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus schweren Blutungen (gemäß ISTH-Definition) oder einem klinisch relevanten nicht schweren Blutungsereignis.

Die Inzidenz des primären Endpunktes lag bei 15,4 % (151 Patienten) in der mit 110 mg Dabigatranetexilat behandelten Dual-Therapiegruppe, während sie in der Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe bei 26,9 % (264 Patienten) lag (HR 0,52; 95%-KI 0,42-0,63; p < 0,0001 für Nichtunterlegenheit und p < 0,0001 für Überlegenheit). In der mit 150 mg Dabigatranetexilat behandelten Dual-Therapiegruppe lag die Inzidenz bei 20,2 % (154 Patienten), während sie in der entsprechenden Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe bei 25,7 % (196 Patienten) lag (HR 0,72; 95%-KI 0,58-0,88; p < 0,0001 für Nichtunterlegenheit und p = 0,002 für Überlegenheit). Im Rahmen der deskriptiven Analyse stellte sich heraus, dass anhand des TIMI-Scores (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) eingeordnete schwere Blutungsereignisse in beiden mit Dabigatranetexilat behandelten Dual-Therapiegruppen seltener auftraten als in der Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe: 14 Ereignisse (1,4 %) in der Dual-Therapiegruppe mit 110 mg Dabigatranetexilat, während es 37 Ereignisse (3,8 %) in der Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe waren (HR 0,37; 95%-KI 0,20-0,68; p = 0,002), sowie 16 Ereignisse (2,1 %) in der Dual-Therapiegruppe mit 150 mg Dabigatranetexilat, während es 30 Ereignisse (3,9 %) in der entsprechenden Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe waren (HR 0,51; 95%-KI 0,28-0,93; p = 0,03). Beide Dabigatranetexilat-Dual-Therapiegruppen zeigten niedrigere Raten an intrakraniellen Blutungen als die entsprechende Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe: 3 Ereignisse (0,3 %) in der Dual-Therapiegruppe mit 110 mg Dabigatranetexilat im Vergleich zu 10 Ereignissen (1,0 %) in der Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe (HR 0,30; 95%-KI 0,08-1,07; p = 0,06), sowie 1 Ereignis (0,1 %) in der Dual-Therapiegruppe mit 150 mg Dabigatranetexilat im Vergleich zu 8 Ereignissen (1,0 %) in der entsprechenden Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe (HR 0,12; 95%-KI 0,02-0,98; p = 0,047). Die Inzidenz des zusammengesetzten Wirksamkeitsendpunktes (Tod, thromboembolische Ereignisse [Myokardinfarkt, Schlaganfall oder systemische Embolie] oder ungeplante Revaskularisation) in den zwei Dabigatranetexilat-Dual-Therapiegruppen war kombiniert derjenigen der Warfarin-Dreifach-Therapiegruppe nicht unterlegen (13,7 % bzw. 13,4 %; HR 1,04; 95%-KI 0,84-1,29; p = 0,0047 für Nichtunterlegenheit). Es gab keine statistischen Unterschiede bei den Einzelkomponenten der Wirksamkeitsendpunkte zwischen den jeweiligen Dabigatranetexilat-Dual-Therapiegruppen und der Warfarin-Dreifach-Therapie.

Diese Studie zeigte, dass die Dual-Therapie, bestehend aus Dabigatranetexilat und einem P2Y12-Antagonisten, bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stent-Einsatz unterzogen, das Blutungsrisiko im Vergleich zur Warfarin-Dreifach-Therapie signifikant senkte, bei Nichtunterlegenheit der kombinierten thromboembolischen Ereignisse.

Behandlung von TVT und LE bei Erwachsenen (TVT/LE-Therapie)

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Replikationsstudien im Parallelgruppendesign (RE-COVER und RE-COVER II) untersucht. In diesen Studien wurde Dabigatranetexilat (150 mg zweimal täglich) mit Warfarin (Ziel-INR 2,0-3,0) bei Patienten mit akuter TVT und/oder LE verglichen. Das Primärziel dieser Studien war die Beurteilung der Nichtunterlegenheit von Dabigatranetexilat gegenüber Warfarin hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunkts, einer Kombination aus rezidivierender symptomatischer TVT und/oder LE und assoziierter Mortalität innerhalb der 6-monatigen Behandlungsphase.

Insgesamt wurden 5 153 Patienten in die gepoolten Studien RE-COVER und RE-COVER II randomisiert, 5 107 Patienten wurden behandelt.

Die Behandlungsdauer mit fix dosiertem Dabigatran betrug 174 Tage ohne Gerinnungskontrolle. Bei den für Warfarin randomisierten Patienten betrug der mediane Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2,0-3,0) 60,6 %.

Die Studien zeigten, dass die Behandlung mit Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich gegenüber der Behandlung mit Warfarin nicht unterlegen war (Nichtunterlegenheitsspanne: RE-COVER und RE-COVER II: 3,6 für die Risikodifferenz und 2,75 für die Hazard Ratio).

Tabelle 27: Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (VTE ist eine Kombination aus TVT und/oder LE) bis zum Ende der Nachbehandlungsphase für die gepoolten Studien RE-COVER und RE-COVER II

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Behandelte Patienten	2 553	2 554
Rezidivierende symptomatische VTE und VTE-assoziierte Mortalität	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Hazard Ratio versus Warfarin (95%-Konfidenzintervall)	1,09 (0,77-1,54)	
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte		

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Rezidivierende symptomatische VTE und Gesamtmortalität	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95%-Konfidenzintervall	3,52-5,13	3,34-4,91
Symptomatische TVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95%-Konfidenzintervall	1,29-2,35	1,09-2,08
Symptomatische LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95%-Konfidenzintervall	0,70-1,54	0,67-1,49
VTE-assoziierte Mortalität	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95%-Konfidenzintervall	0,04-0,40	0,02-0,34
Gesamtmortalität	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95%-Konfidenzintervall	1,49-2,62	1,52-2,66

Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (TVT/LE-Prävention)

Zwei randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien wurden an Patienten durchgeführt, die zuvor eine Antikoagulationstherapie erhalten hatten. In die Warfarin-kontrollierte Studie RE-MEDY wurden Patienten aufgenommen, die bereits seit 3 bis 12 Monaten behandelt worden waren und eine weitere Antikoagulation benötigten; an RE-SONATE, der placebokontrollierten Studie, nahmen Patienten teil, die bereits seit 6 bis 18 Monaten Vitamin-K-Inhibitoren erhielten.

Ziel der RE-MEDY-Studie war der Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Dabigatranetexilat (150 mg zweimal täglich) mit Warfarin (Ziel-INR 2,0-3,0) als Langzeitbehandlung und Prävention von rezidivierenden symptomatischen TVT und/oder LE. Insgesamt wurden 2 866 Patienten randomisiert und 2 856 Patienten wurden behandelt. Die Dabigatranetexilat-Therapie dauerte 6 bis 36 Monate (Median: 534 Tage). Bei den für Warfarin randomisierten Patienten betrug der mediane Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2,0-3,0) 64,9 %.

RE-MEDY zeigte, dass die Behandlung mit Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich der Behandlung mit Warfarin nicht unterlegen war (Nichtunterlegenheitsspanne: 2,85 für die Hazard Ratio und 2,8 für die Risikodifferenz).

Tabelle 28: Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (VTE ist eine Kombination aus TVT und/oder LE) bis zum Ende der Nachbehandlungsphase für die RE-MEDY-Studie

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Behandelte Patienten	1.430	1.426
Rezidivierende symptomatische VTE und VTE-assoziierte Mortalität	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Hazard Ratio versus Warfarin (95%-Konfidenzintervall)	1,44 (0,78-2,64)	
Nichtunterlegenheitsspanne	2,85	
Patienten mit Ereignis nach 18 Monaten	22	17
Kumulatives Risiko nach 18 Monaten (%)	1,7	1,4
Risikodifferenz versus Warfarin (%)	0,4	
95%-Konfidenzintervall		
Nichtunterlegenheitsspanne	2,8	
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte		
Rezidivierende symptomatische VTE und Gesamtmortalität	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95%-Konfidenzintervall	2,12-3,95	1,77-3,48
Symptomatische TVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95%-Konfidenzintervall	0,69-1,90	0,49-1,55
Symptomatische LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95%-Konfidenzintervall	0,34-1,28	0,11-0,82
VTE-assoziierte Mortalität	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95%-Konfidenzintervall	0,00-0,39	0,00-0,39
Gesamtmortalität	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95%-Konfidenzintervall	0,69-1,90	0,80-2,07

Ziel der RE-SONATE-Studie war die Beurteilung der Überlegenheit von Dabigatranetexilat gegenüber Placebo als Prävention von rezidivierenden symptomatischen TVT und/oder LE bei Patienten, die bereits 6 bis 18 Monate mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt worden waren. Als Therapie war Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich über 6 Monate ohne Gerinnungskontrolle vorgesehen.

RE-SONATE zeigte die Überlegenheit von Dabigatranetexilat gegenüber Placebo als Prävention von rezidivierenden symptomatischen TVT/LE (einschließlich ungeklärter Todesfälle) mit einer Risikoreduktion von 5,6 % auf 0,4 % (92 % relative Risikoreduktion auf Grundlage der Hazard Ratio) während der Behandlungsphase (p < 0,0001). Alle Sekundär- und Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts und alle sekundären Endpunkte zeigten eine Überlegenheit von Dabigatranetexilat gegenüber Placebo.

Die Studie beinhaltete eine 12-monatige Nachbeobachtungsphase nach Therapieende. Nach Absetzen der Prüfmedikation hielt die Wirkung bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase an, was darauf hindeutet, dass der initiale Behandlungseffekt von Dabigatranetexilat erhalten blieb. Es wurde kein Rebound-Effekt beobachtet. Am Ende der Nachbeobachtungsphase betrug der Prozentsatz der VTE-Ereignisse bei Patienten unter Dabigatranetexilat 6,9 % im Vergleich zu 10,7 % in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio 0,61 (95%-KI 0,42-0,88), p = 0,0082).

Tabelle 29: Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (VTE ist eine Kombination aus TVT und/oder LE) bis zum Ende der Nachbehandlungsphase für die RE-SONATE-Studie

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Placebo
Behandelte Patienten	681	662
Rezidivierende symptomatische VTE und assoziierte Mortalität	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Hazard Ratio versus Placebo (95%-Konfidenzintervall)	0,08 (0,02-0,25)	
p-Wert für die Überlegenheit	< 0,0001	
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte		
Rezidivierende symptomatische VTE und Gesamtmortalität	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95%-Konfidenzintervall	0,09-1,28	3,97-7,62
Symptomatische TVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95%-Konfidenzintervall	0,04-1,06	2,21-5,17
Symptomatische LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95%-Konfidenzintervall	0,00-0,82	1,16-3,52
VTE-assoziierte Mortalität	0 (0)	0 (0)
95%-Konfidenzintervall	0,00-0,54	0,00-0,56
Ungeklärte Todesfälle	0 (0)	2 (0,3 %)
95%-Konfidenzintervall	0,00-0,54	0,04-1,09
Gesamtmortalität	0 (0)	2 (0,3 %)
95%-Konfidenzintervall	0,00-0,54	0,04-1,09

Klinische Studien zur Prävention von Thromboembolie bei Patienten mit künstlichen Herzklappen

In einer Phase-II-Studie wurden Dabigatranetexilat und Warfarin an insgesamt 252 Patienten mit kürzlich durchgeführtem chirurgischem Ersatz einer mechanischen Herzklappe (d. h. während des aktuellen Klinikaufenthaltes) sowie bei Patienten mit chirurgischem Ersatz einer mechanischen Herzklappe vor mehr als drei Monaten untersucht. Es wurden mehr thromboembolische Ereignisse (hauptsächlich Schlaganfall und symptomatische/asymptomatische Thrombenbildung an der künstlichen Herzklappe) und mehr Blutungsereignisse unter Dabigatranetexilat im Vergleich zu Warfarin beobachtet. Bei Patienten in der frühen postoperativen Phase zeigten sich schwere Blutungen vorwiegend in Form hämorrhagischer Perikardergüsse, besonders bei Patienten, die mit der Anwendung von Dabigatranetexilat kurz (d. h. am Tag 3) nach dem chirurgischen Ersatz einer mechanischen Herzklappe begannen (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien zur Prävention von VTE nach Implantation von Endoprothesen in großen Gelenken
Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dabigatranetexilat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet der Primärprävention von VTE bei Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz und im Anwendungsgebiet der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen

Die Studie DIVERSITY wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatranetexilat im Rahmen der Behandlung von VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren im Vergleich zur Standardtherapie nachzuweisen. Es handelte sich um eine offene, randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie mit Parallelgruppen. Die in die Studie aufgenommenen Patienten wurden nach einem 2:1-Schema randomisiert der Behandlung mit einer dem Alter angemessenen Darreichungsform (Kapseln, überzogenes Granulat oder Lösung zum Einnehmen) von Dabigatranetexilat (in alters- und körpergewichts-

abhängiger Dosierung) oder der Standardtherapie in Form von niedermolekularen Heparinen oder Vitamin-K-Antagonisten oder Fondaparinux (1 Patient, 12 Jahre alt) zugewiesen. Der primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus der vollständigen Auflösung von Thromben, der Abwesenheit rezidivierender VTE und der Abwesenheit von Mortalität im Zusammenhang mit VTE. Zu den Ausschlusskriterien zählten aktive Meningitis, Enzephalitis und intrakranieller Abszess.

Insgesamt wurden 267 Patienten randomisiert. Davon wurden 176 Patienten mit Dabigatranetexilat und 90 Patienten mit der Standardtherapie behandelt (1 randomisierter Patient wurde nicht behandelt). 168 Patienten waren 12 bis unter 18 Jahre alt, 64 Patienten waren 2 bis unter 12 Jahre alt und 35 Patienten waren unter 2 Jahre alt.

Von den 267 randomisierten Patienten erfüllten in der Dabigatranetexilat-Gruppe 81 Patienten (45,8 %) und in der Standardtherapie-Gruppe 38 Patienten (42,2 %) die Kriterien des zusammengesetzten primären Endpunkts (vollständige Auflösung von Thromben, Abwesenheit rezidivierender VTE und Abwesenheit VTE-bedingter Mortalität). Die entsprechende Differenz zwischen den Raten belegte die Nichtunterlegenheit von Dabigatranetexilat gegenüber der Standardtherapie. Im Allgemeinen wurden auch in den einzelnen Subgruppen konsistente Ergebnisse beobachtet: Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungseffekten in den nach Alter, Geschlecht, Region und Bestehen bestimmter Risikofaktoren unterteilten Subgruppen. In den drei verschiedenen Altersstrata betrug der Anteil der Patienten in der Dabigatranetexilat- bzw. der Standardtherapie-Gruppe, die den primären Wirksamkeitsendpunkt erreichten, bei den Patienten von der Geburt bis zum Alter von < 2 Jahren 13/22 (59,1 %) bzw. 7/13 (53,8 %), bei den Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren 21/43 (48,8 %) bzw. 12/21 (57,1 %) und bei den Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren 47/112 (42,0 %) bzw. 19/56 (33,9 %).

Vom Bewertungsgremium bestätigte schwere Blutungen wurden in der Dabigatranetexilat-Gruppe bei 4 Patienten (2,3 %) und in der Standardtherapie-Gruppe bei 2 Patienten (2,2 %) gemeldet. Im Hinblick auf den Zeitpunkt der ersten schweren Blutung bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Dabigatranetexilat-Arm hatten 38 Patienten (21,6 %) und im Standardtherapie-Arm 22 Patienten (24,4 %) eine vom Bewertungsgremium bestätigte Blutung beliebigen Schweregrades, wobei die meisten als leicht eingestuft wurden. Den kombinierten Endpunkt aus vom Bewertungsgremium bestätigter schwerer Blutung oder klinisch relevanter nicht schwerer Blutung (während der Behandlung) erreichten in der Dabigatranetexilat-Gruppe 6 Patienten (3,4 %) und in der Standardtherapie-Gruppe 3 Patienten (3,3 %).

Zur Bewertung der Sicherheit von Dabigatranetexilat im Rahmen der Prävention rezidivierender VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren wurde eine offene, multizentrische Phase-III-Studie mit einarmiger, prospektiver Sicherheitskohorte (1160.108) durchgeführt. Für die Teilnahme an der Studie geeignet waren Patienten, die nach Abschluss der initialen Behandlung wegen eines bestätigten VTE (über mindestens 3 Monate) oder nach Abschluss der Studie DIVERSITY aufgrund des Bestehens eines klinischen Risikofaktors eine weitere Antikoagulation benötigten. Die geeigneten Patienten erhielten eine dem Alter angemessene Darreichungsform (Kapseln, überzogenes Granulat oder Lösung zum Einnehmen) von Dabigatranetexilat in alters- und körpergewichtsabhängiger Dosierung, bis der klinische Risikofaktor nicht länger bestand oder über maximal 12 Monate. Primäre Endpunkte der Studie waren das Wiederauftreten eines VTE, schwere und leichte Blutungen und die Mortalität (insgesamt und im Zusammenhang mit thrombotischen oder thromboembolischen Ereignissen) nach 6 und 12 Monaten. Die Endpunktereignisse wurden von einem unabhängigen, verblindeten Bewertungsgremium beurteilt.

Insgesamt wurden 214 Patienten in die Studie aufgenommen. Davon entfielen 162 Patienten auf das Altersstratum 1 (Alter von 12 bis unter 18 Jahren), 43 Patienten auf das Altersstratum 2 (Alter von 2 bis unter 12 Jahren) und 9 Patienten auf das Altersstratum 3 (von der Geburt bis zum Alter von unter 2 Jahren). Während der Behandlungsphase trat innerhalb der ersten 12 Monate nach Behandlungsbeginn bei 3 Patienten (1,4 %) ein vom Bewertungsgremium bestätigtes rezidivierendes VTE auf. Vom Bewertungsgremium bestätigte Blutungen wurden während der ersten 12 Monate der Behandlungsphase bei 48 Patienten (22,5 %) verzeichnet. Die meisten Blutungen waren leicht. Bei 3 Patienten (1,4 %) trat innerhalb der ersten 12 Monate eine vom Bewertungsgremium bestätigte schwere Blutung auf. Bei 3 Patienten (1,4 %) wurde innerhalb der ersten 12 Monate eine vom Bewertungsgremium bestätigte klinisch relevante nicht schwere Blutung verzeichnet. Todesfälle traten während der Behandlung nicht auf. Innerhalb der ersten 12 Monate der Behandlungsphase entwickelten 3 Patienten (1,4 %) ein postthrombotisches Syndrom (PTS) oder eine Verschlechterung eines PTS.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung wird Dabigatranetexilat rasch und vollständig in Dabigatran, die aktive Form im Plasma, umgewandelt. Die Aufspaltung des Prodrugs Dabigatranetexilat durch Esterase-katalysierte Hydrolyse in den aktiven Wirkstoff Dabigatran stellt den vorherrschenden Stoffwechselvorgang dar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dabigatran nach oraler Anwendung von Dabigatranetexilat lag etwa bei 6,5 %. Nach oraler Gabe von Dabigatranetexilat an gesunde Probanden ist das pharmakokinetische Profil von Dabigatran durch einen raschen Anstieg der Plasmakonzentration gekennzeichnet, wobei C_{max} innerhalb von 0,5 und 2,0 Stunden nach der Einnahme erreicht wird.

Resorption

Eine Studie zur Beurteilung der postoperativen Resorption von Dabigatranetexilat, 1-3 Stunden nach der Operation gegeben, ergab im Vergleich zu gesunden Probanden eine relativ langsame Resorption mit einem ebenmäßigen Plasmakonzentrationszeitprofil ohne hohe maximale Plasmakonzentrationen. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 6 Stunden nach der Anwendung im postoperativen Intervall erreicht; dies ist auf von der oralen Formulierung des Arzneimittels unabhängige Faktoren wie Anästhesie, gastrointestinale Parese und Auswirkungen der Operation zurückzuführen. In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass eine langsame und verzögerte Resorption normalerweise nur am Tag des Eingriffs selbst vorliegt. An den folgenden Tagen wird Dabigatran rasch resorbiert, mit maximalen Plasmakonzentrationen 2 Stunden nach Einnahme.

Mahlzeiten beeinflussen die Bioverfügbarkeit von Dabigatranetexilat nicht, verzögern jedoch die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration um 2 Stunden.

C_{max} und die AUC waren dosisproportional.

Die orale Bioverfügbarkeit kann gegenüber der Formulierung der Referenzkapsel nach einer Einzeldosis um 75 % und im Steady State um 37 % erhöht sein, wenn die Pellets ohne die Hypromellose-Kapselhülle eingenommen werden. Daher sollte die Unversehrtheit der Hypromellose-Kapsel in der klinischen Anwendung immer gewährleistet sein, um eine unbeabsichtigte Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Dabigatranetexilat zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Eine niedrige (34-35 %) konzentrationsunabhängige Bindung von Dabigatran an menschliche Plasmaproteine wurde beobachtet. Das Verteilungsvolumen von Dabigatran in Höhe von 60-70 l übersteigt das Volumen des Körperwassers, was auf eine mäßige Verteilung von Dabigatran ins Gewebe schließen lässt.

Biotransformation

Metabolismus und Ausscheidung von Dabigatran wurden nach einmaliger intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Dabigatran bei gesunden männlichen Probanden untersucht. Nach intravenöser Gabe wurde die von Dabigatran ausgehende Radioaktivität hauptsächlich über den Urin eliminiert (85 %). Insgesamt 6 % der gegebenen Dosis wurden über die Faeces ausgeschieden. Die Rückgewinnungsrate der Gesamtradioaktivität betrug nach 168 Stunden 88-94 % der gegebenen Dosis.
Durch Konjugation entstehen aus Dabigatran pharmakologisch wirksame Acylglucuronide. Es liegen vier Positionsisomere (und zwar 1-O-, 2-O-, 3-O- und 4-O-Acylglucuronid) vor, von denen jedes weniger als 10 % des Gesamtdabigatrans im Plasma ausmacht. Spuren anderer Metaboliten waren lediglich bei Verwendung hoch empfindlicher Analysemethoden nachweisbar. Dabigatran wird hauptsächlich in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden. Die Rate entspricht mit ca. 100 ml/min der glomerulären Filtrationsrate.

Elimination

Die Plasmakonzentration von Dabigatran sank biexponentiell mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 11 Stunden bei gesunden älteren Probanden. Nach Mehrfachdosierung wurde eine terminale Halbwertszeit von ca. 12-14 Stunden gemessen. Die Halbwertszeit war dosisunabhängig. Bei beeinträchtigter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit verlängert (siehe Tabelle 30).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In Phase-I-Studien betrug die Dabigatran-Exposition (AUC) nach oraler Anwendung von Dabigatranetexilat bei erwachsenen Probanden mit mittelgradiger Niereninsuffizienz (CrCl zwischen 30 und 50 ml/min) etwa das 2,7fache verglichen mit der Exposition bei Probanden ohne Niereninsuffizienz.

Bei einer geringen Zahl von erwachsenen Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 10-30 ml/min) war die Dabigatran-Exposition (AUC) etwa sechsmal höher und die Halbwertszeit etwa zweimal länger als bei Patienten ohne Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Tabelle 30: Halbwertszeit des Gesamtdabigatrans bei gesunden Probanden und Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

glomeruläre Filtrationsrate (CrCl) in ml/min	Halbwertszeit geometrisches Mittel (Variationskoeffizient; Bereich) in Stunden
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50 bis < 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30 bis < 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Zusätzlich wurde die Exposition gegenüber Dabigatran (niedrigste und höchste Konzentration) im Rahmen einer prospektiven, offenen, randomisierten pharmakokinetischen Studie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und stark eingeschränkter Nierenfunktion (definiert als Kreatinin-Clearance [CrCl] 15-30 ml/min), die zweimal täglich 75 mg Dabigatranetexilat erhielten, beurteilt. Dieses Dosierungsschema führte zu einem geometrischen Mittel der Talkonzentration von 155 ng/ml (Variationskoeffizient: 76,9 %), die unmittelbar vor der Verabreichung der nächsten Dosis gemessen wurde, und zu einem geometrischen Mittel der Spitzenkonzentration von 202 ng/ml (Variationskoeffizient: 70,6 %) bei Messung zwei Stunden nach der letzten Dosisgabe.

Die Elimination von Dabigatran im Rahmen einer Hämodialyse-Behandlung wurde bei 7 erwachsenen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne Vorhofflimmern untersucht. Die Dialyse wurde mit einer Dialysatflussrate von 700 ml/min über 4 Stunden und mit einer Blutflussrate von entweder 200 ml/min oder 350-390 ml/min durchgeführt. Die freie Konzentration bzw. die Gesamtkonzentration von Dabigatran konnte dadurch um 50-60 % reduziert werden. Die Menge des durch die Dialyse eliminierten Arzneimittels verhält sich bis zu einer Blutflussrate von 300 ml/min proportional zur Blutflussrate. Die gerinnungshemmende Aktivität von Dabigatran verringerte sich mit abnehmenden Plasmakonzentrationen und die PK/PD-Beziehung wurde durch die Hämodialyse nicht beeinträchtigt.

In der RE-LY-Studie lag die mediane CrCl bei 68,4 ml/min. Bei fast der Hälfte der RE-LY-Patienten (45,8 %) lag die CrCl bei > 50 bis < 80 ml/min. Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min) war der Dabigatran-Plasmaspiegel im Durchschnitt vor Einnahme um das 2,29fache bzw. nach Einnahme um das 1,81fache höher als bei Patienten ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl ≥ 80 ml/min).

Die mediane CrCl in der RE-COVER-Studie betrug 100,43 ml/min. Bei 21,7 % der Patienten lag eine leichte Niereninsuffizienz vor (CrCl > 50 bis < 80 ml/min), bei 4,5 % der Patienten eine mittelgradige Niereninsuffizienz (CrCl 30-50 ml/min). Bei Patienten mit leichter und mittelgradiger Niereninsuffizienz waren im Steady State die Plasmakonzentrationen vor Verabreichung von Dabigatran durchschnittlich um das 1,7fache bzw. das 3,4fache höher als bei Patienten mit einer CrCl > 80 ml/min. In RE-COVER II wurden ähnliche CrCl-Werte gemessen.

Die mediane CrCl in der RE-MEDY-Studie betrug 99,0 ml/min und in der RE-SONATE-Studie 99,7 ml/min. Bei 22,9 % bzw. 22,5 % der Patienten in RE-MEDY bzw. RE-SONATE betrug die CrCl > 50 bis < 80 ml/min, und bei 4,1 % bzw. 4,8 % lag die CrCl zwischen 30 und 50 ml/min.

Ältere Patienten

Spezielle Phase-I-Studien zur Pharmakokinetik mit älteren Probanden ergaben eine Steigerung der AUC von 40-60 % und eine Erhöhung von C_{max} um mehr als 25 % im Vergleich zu jungen Probanden.
Der Alterseffekt auf die Dabigatran-Exposition wurde in der RE-LY-Studie bestätigt. Der Talspiegel war bei Patienten ≥ 75 Jahre um ca. 31 % höher, bei Patienten < 65 Jahre um ca. 22 % niedriger als bei Patienten zwischen 65 und 75 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei 12 erwachsenen Probanden mit mittelgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) wurde im Vergleich zu 12 Kontrollen keine Veränderung der Dabigatran-Exposition festgestellt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Körpergewicht

Der Dabigatran-Talspiegel war bei erwachsenen Patienten > 100 kg ca. 20 % niedriger als bei Patienten mit einem Körpergewicht von 50-100 kg. Die Mehrzahl der Patienten (80,8 %) lag im Bereich von ≥ 50 kg und < 100 kg, in diesem Bereich waren keine eindeutigen Unterschiede festzustellen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Für erwachsene Patienten < 50 kg liegen begrenzte klinische Daten vor.

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Wirkstoffexposition war bei weiblichen Patienten in den Studien zur Primärprävention von VTE etwa 40-50 % höher. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Bei weiblichen Patienten mit Vorhofflimmern waren der Talspiegel und der Spiegel nach Einnahme durchschnittlich 30 % höher. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Zugehörigkeit

Hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Dabigatran wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen kaukasischen, afroamerikanischen, hispanoamerikanischen, japanischen und chinesischen Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die orale Anwendung von Dabigatranetexilat entsprechend dem nach Protokoll definierten Dosierungsalgorithmus führte zu einer Exposition innerhalb des bei Erwachsenen mit TVT/LE beobachteten Bereichs. Basierend auf der gepoolten Analyse pharmakokinetischer Daten aus den Studien DIVERSITY und 1160.108 lag die beobachtete Talexposition bei Kindern und Jugendlichen mit VTE im Alter von 0 bis < 2 Jahren, 2 bis < 12 Jahren bzw. 12 bis < 18 Jahren im geometrischen Mittel bei 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml bzw. 99,1 ng/ml.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Wechselwirkungsstudien ergaben keine Inhibition oder Induktion der wichtigsten Isoenzyme von Cytochrom P450. Dies wurde im Rahmen von *In-vivo*-Studien mit gesunden Probanden bestätigt, bei denen keine Wechselwirkungen mit den folgenden Wirkstoffen auftraten: Atorvastatin (CYP3A4), Digoxin (P-Glykoprotein-Transporterwechselwirkung) und Diclofenac (CYP2C9).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachteten Effekte waren auf die übersteigerte pharmakodynamische Wirkung von Dabigatran zurückzuführen.

Bei 70 mg/kg (entsprechend dem 5fachen der Plasmaexposition bei Patienten) wurde eine Wirkung auf die weibliche Fertilität in Form einer Abnahme der Implantationen und eines Anstiegs der Präimplantationsverluste beobachtet. Bei Gabe maternal toxischer Dosen (entsprechend dem 5-10fachen der Plasmaexposition bei Patienten) an Ratten und Kaninchen war eine Verminderung des Körpergewichts und der Lebensfähigkeit der Feten, einhergehend mit einem Anstieg fetaler Missbildungen, zu verzeichnen. In der Prä-/Postnatalstudie wurde bei maternal toxischen Dosen (entsprechend einer 4fach höheren Plasmaexposition, als sie bei Patienten zu beobachten ist) eine Zunahme der fetalen Mortalität festgestellt.

In einer an juvenilen Han-Wistar-Ratten durchgeführten Toxizitätsstudie war die Mortalität mit Blutungen bei ähnlichen Expositionen assoziiert, bei denen Blutungen auch bei adulten Tieren beobachtet worden waren. Sowohl bei adulten als auch bei juvenilen Ratten wird angenommen, dass die Mortalität mit der übersteigerten pharmakologischen Aktivität von Dabigatran in Kombination mit den bei der Verabreichung und Handhabung ausgeübten mechanischen Kräften in Zusammenhang steht. Die Daten aus der juvenilen Toxizitätsstudie deuteten weder auf eine erhöhte Sensitivität hinsichtlich der Toxizität noch auf eine für juvenile Tiere spezifische Toxizität hin.

In toxikologischen Untersuchungen über die gesamte Lebensdauer von Ratten und Mäusen ergab sich bei einer Maximaldosis bis zu 200 mg/kg kein Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial von Dabigatran.

Dabigatran, der Wirkstoff von Dabigatranetexilatmesilat, ist in der Umwelt persistent.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Weinsäure (Ph.Eur.)
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Talkum
Hypromellose

Kapselhülle
Brillantblau FCF (E133)
Titandioxid (E171)
Hypromellose

Schwarze Druckfarbe
Schellack (wachsfrei)
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-OPA/Aluminium/PVC-Blisterpackungen mit 10, 30, 60 oder 180 Kapseln.
Perforierte Aluminium-OPA/Alu/PVC-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 oder 180 x 1 Kapsel.
Weiße Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit weißem, undurchsichtigem kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen (PP) mit Aluminium-Induktionsdichtungsfolie und einem Trockenmittel (Silicagel), mit 100 oder 180 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

7011297.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Abscannen des untenstehenden QR-Codes mit einem Smartphone verfügbar.
Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse
https://www.viatris.de/de-de/produkte/behoerdlich-beauflagte-schulungsmaterialien/dabigatran.