

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pradaxa® 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatran-etexilat (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Kapseln, bestehend aus einer hellblauen, undurchsichtigen Kappe und einem weißen, undurchsichtigen Korpus der Größe 0, gefüllt mit gelblichen Pellets. Auf der Kappe ist das Firmenlogo von Boehringer Ingelheim, auf dem Korpus „R150“ aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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 \geq 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Die empfohlenen Dosen von Pradaxa für die Indikationen SPAF, TVT und LE sind in Tabelle 1 angegeben.

Für TVT/LE basiert die Empfehlung für die Anwendung von Pradaxa 220 mg, 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 Pradaxa 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 Pradaxa

Bei allen Patienten, insbesondere bei älteren ($>$ 75 Jahre), da in dieser Altersgruppe

Tabelle 1: 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 Pradaxa, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich
Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (TVT/LE)	300 mg Pradaxa, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans
<u>Dosisreduzierung empfohlen</u>	
Patienten \geq 80 Jahren	Tagesdosis von Pradaxa 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich
Patienten, die gleichzeitig Verapamil erhalten	
<u>Dosisreduzierung ist zu erwägen</u>	
Patienten zwischen 75 und 80 Jahren	Es sollte eine Pradaxa-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	

Tabelle 2: 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.

häufig eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen kann:

- Vor Einleitung der Behandlung mit Pradaxa 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 Pradaxa sollte die Nierenfunktion 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), mindestens einmal jährlich - bei Bedarf auch häufiger - überprüft werden.

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

Anwendungsdauer

Die Anwendungsdauer von Pradaxa für die Indikationen SPAF, TVT und LE ist in Tabelle 2 angegeben.

Vergessene Einnahme

Eine vergessene Pradaxa-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 Pradaxa

Die Behandlung mit Pradaxa 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 Pradaxa auf ein parenterales Antikoagulans:

Es wird empfohlen nach der letzten Dosis 12 Stunden zu warten, bevor von Pradaxa auf ein parenterales Antikoagulans umgestellt wird (siehe Abschnitt 4.5).

Von einem parenteralen Antikoagulans auf Pradaxa:

Die parenterale Antikoagulation sollte beendet und Pradaxa 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 Pradaxa auf Vitamin-K-Antagonisten: Der Behandlungsbeginn mit Vitamin-K-Antagonisten sollte anhand der CrCl festgelegt werden:

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

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

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

Kardioversion (SPAF)

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

Katheterablation von Vorhofflimmern (SPAF)

Während der Behandlung mit Pradaxa 150 mg zweimal täglich kann bei Patienten eine Katheterablation durchgeführt werden. Die Behandlung mit Pradaxa muss nicht unterbrochen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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 Pradaxa in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Dosisanpassungen für diese Gruppe siehe Tabelle 1 auf Seite 1.

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 1 auf Seite 1). 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 gastro-ösophagealem Reflux kann wegen des erhöhten Risikos von schweren gastrointestinalen Blutungen eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1 auf Seite 1 und Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 50 - 80 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30 - 50 ml/min) wird ebenfalls eine Pradaxa-Dosis von 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich, empfohlen. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko ist jedoch eine Reduzierung der Pradaxa-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 Pradaxa und leichten bis mäßigen P-Glykoproteininhibitoren (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 1 auf Seite 1 und Abschnitte 4.4 und 4.5). In diesem Fall sollten Pradaxa 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“ keine relevante Nutzung von Pradaxa bei Kindern und Jugendlichen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pradaxa bei Kindern unter 18 Jahren für die Indikation TVT/LE ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Pradaxa ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapseln können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Pradaxa sollte 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
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl $<$ 30 ml/min)
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. 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 Antikoagulanzen z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2), wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes 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-Glykoproteininhibitoren: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron (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

Pradaxa 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 mit Pradaxa überall auftreten. Im Falle eines unerklärlichen Abfalls des Hämoglobin- und/oder Hämatokrit-Wertes oder des Blutdrucks sollte nach einer Blutungsstelle gesucht werden.

Wenn in Situationen mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforder-

Tabelle 3: Risikofaktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können

Pharmakodynamische und pharmakokinetische Faktoren	Alter ≥ 75 Jahre
Faktoren, die den Dabigatran-Plasmaspiegel erhöhen	<p>Erhebliche Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30 - 50 ml/min) • 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) <p>Geringfügige Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedriges Körpergewicht (< 50 kg)
Pharmakodynamische Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel • NSAR • SSRIs oder SNRIs • Weitere Arzneimittel, welche die Hämostase beeinträchtigen können
Erkrankungen/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen • Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte • Kürzlich durchgeführte Biopsie oder kürzlich aufgetretenes schweres Trauma • Bakterielle Endokarditis • Ösophagitis, Gastritis oder gastro-ösophagealer Reflux

derlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Praxbind, Idarucizumab) zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.9).

In klinischen Studien war Pradaxa mit einer höheren Rate an schweren gastrointestinalen Blutungen assoziiert. Ein erhöhtes Risiko trat bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre bei 150 mg zweimal täglich auf. Weitere Risikofaktoren (siehe auch Tabelle 3 auf Seite 3) waren die gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern wie Clopidogrel und Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), sowie eine Ösophagitis, Gastritis oder gastro-ösophageale Reflux-Erkrankung.

Risikofaktoren

Tabelle 3 enthält eine Übersicht über Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können.

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

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. Pradaxa sollte nur gegeben werden, wenn der 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 3 weiter oben). Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Pradaxa

zusammen mit Verapamil, Amiodaron, Chinidin oder Clarithromycin (P-Glykoproteinhemmern) angewendet wird und insbesondere beim Auftreten von Blutungen, speziell bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.5).

Eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen für eine Blutung wird bei Patienten empfohlen, die gleichzeitig mit NSAR behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzen von Pradaxa

Bei akutem Nierenversagen muss Pradaxa 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 Praxbind (Idarucizumab) kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.9, Management von Blutungskomplikationen).

Dosisreduzierung

Eine Dosisreduzierung gemäß den Angaben in Abschnitt 4.2 sollte erwogen werden bzw. wird empfohlen.

Anwendung von Protonenpumpen-Hemmern

Die Anwendung eines Protonenpumpen-Hemmers (PPI) zur Prävention gastrointestinaler Blutungen kann erwogen werden.

Gerinnungswerte

Obwohl die Anwendung von Pradaxa 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 Pradaxa 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 4 sind die im Talspiegel gemessenen Grenzwerte der Gerinnungstests aufgeführt, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

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

Test (Talspiegelmessung)	Anwendungsgebiet SPAF und TVT/LE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-faches der oberen Norm]	> 3
aPTT [x-faches der oberen Norm]	> 2
INR	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 labor-spezifischen Normwerte aufweisen, in Erwägung gezogen werden.

Chirurgische und medizinische Eingriffe

Für Patienten, die mit Pradaxa 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 Pradaxa erforderlich sein.

Pradaxa kann bei Patienten im Rahmen einer Kardioversion weiter angewendet werden. Bei Patienten, die sich einer Katheterablation von Vorhofflimmern unterziehen, muss die Behandlung mit Pradaxa (150 mg zweimal täglich) nicht unterbrochen werden (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.

Tabelle 5: Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen

Nierenfunktion (CrCl in ml/min)	Geschätzte Halbwertszeit (Stunden)	Pradaxa 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)

Notfalloperationen oder dringende Eingriffe

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

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

Subakute chirurgische Eingriffe/Operationen

Die Anwendung von Pradaxa 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

Pradaxa 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 Pradaxa 2-4 Tage vor dem Eingriff zu beenden.

Tabelle 5 fasst die Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen zusammen.

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 Pradaxa-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 Pradaxa 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 mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min), sollten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

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

Beeinträchtigte Leberfunktion

Patienten mit Erhöhung der Leberenzymwerte über das 2fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs waren von den Hauptstudien ausgeschlossen. Bei dieser Patientengruppe gibt es keine Therapieerfahrungen. Die Anwendung von Pradaxa 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).

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 Dabigatranexilat zweimal täglich, 0,81% bei 150 mg Dabigatranexilat 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 relativen 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 be-

einträchtigter Nierenfunktion. Des Weiteren wurde bei Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel oder Clopidogrel allein einnahmen, ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko festgestellt.

In den drei aktiv kontrollierten Phase-III-Studien zu TVT/LE wurde bei Patienten unter Dabigatranexilat 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 Dabigatranexilat mit Placebo verglichen wurde, betrug die Myokardinfarktrate 0,1% bei Patienten unter Dabigatranexilat und 0,2% bei Patienten, die Placebo erhielten.

Patienten mit aktiver Tumorerkrankung (TVT/LE)

Die Wirksamkeit und Sicherheit für TVT/LE-Patienten mit aktiven Tumorerkrankungen sind nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Transportern

Dabigatranexilat ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoproteinhemmern (siehe Tabelle 6) ist eine erhöhte Dabigatran-Plasmapkonzentration 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).

Siehe Tabelle 6 Seite 5

Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer

Für die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel mit Pradaxa liegen keine oder nur eingeschränkte Erfahrungen vor; eine Erhöhung des Blutungsrisikos ist möglich: Antikoagulantien, wie unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine und Heparinderivate (Fondaparinux, Desirudin), thrombolytische Arzneimittel und Vitamin-K-Antagonisten, Rivaroxaban oder andere orale Antikoagulantien (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 Antikoagulantien sowohl mit Dabigatranexilat als auch mit Warfarin die Rate an schweren Blutungen um ungefähr das 2,5fache erhöht, dies hauptsächlich bezogen auf die Umstellung von einem Antikoagulant auf ein anderes (siehe Abschnitt 4.3). Ferner

Tabelle 6: Wechselwirkungen mit Transportern

<u>P-Glykoproteinhemmer</u>	
Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)	
Ketoconazol	Nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg Ketoconazol waren die Gesamt-AUC _{0-∞} - 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-∞} - 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-∞} - 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 <i>in-vitro</i> -Ergebnissen kann eine ähnliche Wirkung wie bei Ketoconazol erwartet werden.
Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen	
Tacrolimus	Tacrolimus zeigte <i>in-vitro</i> eine vergleichbare hemmende Wirkung gegenüber P-Glykoprotein wie Itraconazol und Ciclosporin. Dabigatranetexilat wurde klinisch nicht gemeinsam mit Tacrolimus untersucht. Limitierte klinische Daten mit anderen P-Glykoprotein-Substraten (Everolimus) legen jedoch die Vermutung nahe, dass die Hemmung von P-Glykoprotein durch Tacrolimus schwächer ist im Vergleich mit starken P-Glykoprotein-Hemmern.
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 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 Pradaxa 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 _{t,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 _{t,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 Dabigatranetexilat (im Steady state), war der Anstieg der AUC _{t,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 BID und 110 mg Dabigatranetexilat stieg die bereinigte AUC _{t,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 Pradaxa und Posaconazol ist Vorsicht geboten.
<u>P-Glykoproteininduktoren</u>	
Gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden	
z. B. Rifampicin, Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>), 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 indizierende Wirkung ab, so dass die Dabigatran-Exposition annähernd dem Referenzwert entsprach. Nach weiteren 7 Tagen war keine weitere Erhöhung der Bioverfügbarkeit festzustellen.
<u>Proteasehemmer wie Ritonavir</u>	
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 Pradaxa wird deshalb nicht empfohlen.
<u>P-Glykoprotein-Substrate</u>	
Digoxin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Pradaxa und Digoxin wurden in einer Studie an 24 gesunden Probanden keine Veränderungen der Digoxin- und keine klinisch relevanten Veränderungen der Dabigatran-Exposition beobachtet.

Tabelle 7: Wechselwirkungen mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern

NSAR	Es hat sich gezeigt, dass NSAR, die zur kurzzeitigen Analgesie verabreicht werden, bei gleichzeitiger Anwendung mit Dabigatranetexilat das Blutungsrisiko nicht erhöhen. Bei Daueranwendung von NSAR 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 _{τ,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 _{τ,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).
Niedermolekulares 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.

Tabelle 8: 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 Pradaxa und Pantoprazol wurde für Dabigatran eine Verringerung der AUC um ca. 30 % beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Pantoprazol sowie anderen Protonenpumpen-Hemmern und Pradaxa im Rahmen klinischer Prüfungen ergaben sich keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Pradaxa.
Ranitidin	Die gleichzeitige Anwendung von Ranitidin und Pradaxa zeigte keine klinisch relevante Wirkung auf das Ausmaß der Resorption von Dabigatran.

fürten 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).

Siehe Tabelle 7

Sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabelle 8

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pradaxa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Stu-

dien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pradaxa 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 Pradaxa 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Pradaxa wurde in einer pivotalen Studie zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern, in zwei aktiv kontrollierten Studien zur Behandlung von TVT/LE und in einer aktiv kontrollierten Studie zur Prävention von TVT/LE beurteilt. In diesen vier Phase-III-Studien wurden 16.709 Patienten mit Pradaxa behandelt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl der untersuchten Patienten, maximale Tagesdosis in Phase-III-Studien

Indikation	Anzahl der mit Pradaxa behandelten Patienten	Maximale Tagesdosis
Schlaganfall- und systemische Embolie-Prävention bei Vorhofflimmern	6.059 5.983	300 mg 220 mg
Behandlung von TVT/LE (RE-COVER, RE-COVER II)	2.553	300 mg
Prävention von TVT/LE (RE-MEDY, RE-SONATE)	2.114	300 mg

Insgesamt traten 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 16,6 % der zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie langfristig behandelten Patienten mit Vorhofflimmern und bei 14,4 % der TVT/LE-Patienten auftraten. Blutungen traten außerdem in der RE-MEDY-Studie zur TVT/LE-Prävention bei 19,4 % der Patienten und in der RESONATE-Studie zur TVT/LE-Prävention bei 10,5 % der Patienten auf.

Da die in den drei Indikationen behandelte Patientenpopulationen nicht vergleichbar sind und sich die Blutungsereignisse über mehrere Systemorganklassen (SOC) verteilen, ist die zusammenfassende Beschreibung der schweren Blutungen und der Blutungen insgesamt nach Indikation aufgeschlüsselt und in den Tabellen 11 bis 14 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 Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 10 zeigt die Nebenwirkungen aus den klinischen Studien zur Prävention von thromboembolischem Schlaganfall und systemischer Embolie bei Vorhofflimmern und den Studien zur TVT/LE-Therapie und zur TVT/LE-Prävention. Sie sind geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß folgender Einteilung: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungsreaktionen

Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus ist die Anwendung von Pradaxa unter Umständen mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder overt 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 Pradaxa als unter VKA beobachtet. Daher ist zusätzlich zu einer geeigneten klinischen Überwachung die Ermittlung der Hämoglobin-/Hämatokritwerte im Labor zur Feststellung okkulten Blutungen sinnvoll. Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, z.B. bei Patienten mit mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion und/oder Patienten, die

Tabelle 10: Nebenwirkungen

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

Tabelle 11: Blutungsereignisse in der Studie zur Prävention von thromboembolischen Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern

	Pradaxa 110 mg zweimal täglich	Pradaxa 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 %)

Tabelle 12: Blutungsereignisse in den Studien RE-COVER und RE-COVER II zur Behandlung tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolien (LE)

	Pradaxa 150 mg zweimal täglich	Warfarin	Hazard Ratio versus Warfarin (95%iges 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)

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 Pradaxa wurden bekannte Blutungskomplikationen wie Kompartmentsyndrom und akutes Nierenversagen aufgrund einer Hypoperfusion beschrieben. Daher muss bei der Beurteilung des Zustandes eines antikoagulierten Patienten die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden. Im Fall einer unkontrollierbaren Blutung steht mit Idarucizumab ein spezifisches Antidot für Dabigatran zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.9).

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

Tabelle 11 zeigt die Blutungsereignisse (schwere Blutungen und Blutungen insgesamt) in der pivotalen Studie zur Prävention von thromboembolischen Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Für Patienten, die randomisiert mit 110 mg oder 150 mg Pradaxa 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 Pradaxa eine statistisch signifikant niedrigere Gesamtblutungsrate festgestellt. Für Patienten, die randomisiert mit 110 mg Pradaxa zweimal täglich behandelt wurden, ergab sich ein signifikant niedrigeres Risiko schwerer Blutungen gegenüber Warfarin (Risikoverhältnis 0,81 [$p = 0,0027$]). Für Patienten, die randomisiert mit 150 mg Pradaxa zweimal täglich behandelt wurden, ergab sich ein signifikant höheres Risiko gastrointestinaler Blutungen gegenüber Warfarin (Risikoverhältnis 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 Pradaxa-Behandlung auf.

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

Tabelle 12 zeigt die Blutungsereignisse in den gepoolten pivotalen Studien RE-COVER und RE-COVER II zur Behandlung tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolien (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 %).

Die Blutungsereignisse wurden ab der ersten Einnahme von Pradaxa bzw. Warfarin nach Absetzen der parenteralen Therapie (orale Behandlungsphase) gezählt. Sämtliche während der Pradaxa-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 13 auf Seite 9 zeigt die Blutungsereignisse in der pivotalen Studie RE-MEDY zur Prävention von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE). Einige Blutungsereignisse (schwere Blutungen/schwere oder klinisch relevante Blutungen und Blutungen insgesamt) waren signifikant niedriger (nominales Signifikanzniveau von 5 %) in Patienten die Pradaxa erhielten verglichen mit denjenigen die Warfarin erhielten.

Tabelle 14 auf Seite 9 zeigt die Blutungsereignisse in der pivotalen Studie RE-SONATE zur Prävention von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE). Das Verhältnis aus der Kombination von schweren Blutungen/schwere oder klinisch relevante Blutungen und Blutungen insgesamt war signifikant niedriger (nominales Signifikanzniveau von 5 %) in Patienten die Placebo erhielten verglichen mit denjenigen die Pradaxa erhielten.

Kinder und Jugendliche (TVT/LE)

In der klinischen Studie 1160.88 erhielten insgesamt 9 jugendliche Patienten (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) mit der Diagnose primäre VTE eine orale Initialdosis von Dabigatranetexilat (1,71 [± 10 %] mg/kg Körpergewicht). Die Dosis wurde auf Basis der anhand der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben ermittelten Dabigatran-Konzentrationen und der klinischen Beurteilung auf die Zieldosis von 2,14 (± 10 %) mg/kg Körpergewicht Dabigatranetexilat eingestellt. Während der Behandlung kam es bei 2 Patienten (22,1 %) zu leichten behandlungsbedingten Nebenwirkungen (gastroösophagealer Reflux/Bauchschmerzen; leichte Bauchbeschwerden und bei einem Patienten (11,1 %) trat in der Nachbehandlungs-

Tabelle 13: Blutungsereignisse in der Studie RE-MEDY zur Prävention von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE)

	Pradaxa 150 mg zweimal täglich	Warfarin	Risikoverhältnis versus Warfarin (95%iges 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 GI-Blutungen	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nicht abschätzbar*
Lebensbedrohende 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)
GI-Blutungen insgesamt	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

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

Tabelle 14: Blutungsereignisse in der Studie RE-SONATE zur Prävention von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE)

	Pradaxa 150 mg zweimal täglich	Placebo	Risikoverhältnis versus Placebo (95%iges Konfidenzintervall)
Behandelte Patienten	684	659	
Schwere Blutungen	2 (0,3 %)	0	Nicht abschätzbar*
Intrakranielle Blutungen	0	0	Nicht abschätzbar*
Schwere GI-Blutungen	2 (0,3 %)	0	Nicht abschätzbar*
Lebensbedrohende 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)
GI-Blutungen insgesamt	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

* Risikoverhältnis nicht schätzbar, da bei keiner Behandlung ein Ereignis auftrat

phase > 3 Tage nach dem Absetzen von Dabigatranetexilat eine nicht assoziierte schwerwiegende Nebenwirkung (rezidivierende Beinvenenthrombose) auf.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In höheren als den empfohlenen Dosierungen führt Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa 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 Situationen, in denen eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Pradaxa erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Praxbind, Idarucizumab) zur Verfügung, das die pharmakodynamische Wirkung von Pradaxa hemmt (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 dem möglichen Risiko 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 antithromboti-

sche 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 (dTT) oder eines Gerinnungstests wie z. B. der aPTT im Talspiegel mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sein können (aPTT Grenzwerte, siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 4).

Im Steady state beträgt die mittlere maximale 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). Die am Ende des Dosierungsintervalls (d. h. 12 Stunden nach einer abendlichen 150 mg Dabigatran-Dosis) morgens gemessene mittlere minimale Dabigatran-Plasmakonzentration beträgt 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-Plasmatalespiegels (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 Normbereichs (Verlängerung der aPTT auf ca. 80 Sekunden), im Talspiegel gemessen (10 - 16 Stunden nach der vorherigen Dosis), die 90. Perzentile der Beobachtungen wider.

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 - 75. Perzentile). Bei TVT- und LE-Patienten, die mit Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich behandelt wurden,

- betrug die 90. Perzentile der minimalen Dabigatran-Plasmakonzentration (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.

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**andomized **E**valuation of **L**ong-term anticoagulant therapy) - einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten Parallelgruppen-Studie 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 CHADS₂-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 (Risikoverhältnis 1,29; p = 0,0929 bzw. Risikoverhältnis 1,27; p = 0,1240).

Mit verbesserter Überwachung des INR-Wertes verringert sich der beobachtete Vorteil von Dabigatranetexilat gegenüber Warfarin.

In den Tabellen 15 - 17 auf Seite 11 sind die Daten der wichtigsten Ergebnisse in der Gesamtpopulation aufgelistet.

In den Tabellen 18 - 19 auf Seite 12 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.

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 Dabigatran 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 CHADS₂-Score.

Tabelle 15: Erstes Auftreten von Schlaganfall oder systemischer Embolie (primärer Endpunkt) während der Studienphase in der RE-LY-Studie

	Pradaxa 110 mg zweimal täglich	Pradaxa 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)
Risikoverhältnis zu 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 16: Erstes Auftreten von ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen während der Studienphase in der RE-LY-Studie

	Pradaxa 110 mg zweimal täglich	Pradaxa 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)
Risikoverhältnis 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)
Risikoverhältnis 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)
Risikoverhältnis 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)
Risikoverhältnis 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 17: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität während der Studienphase in der RE-LY-Studie

	Pradaxa 110 mg zweimal täglich	Pradaxa 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)
Risikoverhältnis 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)
Risikoverhältnis 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

Die RE-LY-ABLE Studie ist eine Langzeitstudie für Patienten, die an der RE-LY-Studie teilgenommen hatten

Die RE-LY-ABLE Studie lieferte zusätzliche Sicherheitsdaten zu Patientenkohorten, die die in RE-LY zugewiesene Dabigatrandosierung fortführten. Patienten konnten an der RE-LY-ABLE Studie teilnehmen, sofern sie in RE-LY zum Zeitpunkt der letzten RE-LY-Studiensite nicht dauerhaft abgebrochen hatten.

In RE-LY-ABLE eingeschlossene Patienten erhielten weiterhin doppelt-verblindete Dabigatranexilat 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 aus RE-LY und RE-LY-ABLE Studie 4,5 Jahre). Es wurden 5.897 Patienten in RE-LY-ABLE eingeschlossen. Dies entspricht 49 % der Patienten, die ursprünglich in RE-LY in einen der beiden Dabigatranexilat-Behandlungsarme randomisiert wurden und 86 % der grundsätzlich für die Aufnahme in RE-LY-ABLE geeigneten Patienten.

Während der zusätzlichen Behandlung von 2,5 Jahren in RE-LY-ABLE (maximale Expositionszeit 6 Jahre; RE-LY und RE-LY-ABLE zusammen) wurde das Langzeit-Sicherheitsprofil von Dabigatranexilat für beide untersuchten Dosen (110 mg zweimal täglich bzw. 150 mg zweimal täglich) bestätigt. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte unter einer Behandlung mit Dabigatranexilat beobachtet. Die Rate an klinischen Ereignissen wie schweren Blutungen oder anderen Blutungsereignissen war in RE-LY-ABLE konsistent mit der in der RE-LY Studie beobachteten Rate.

Daten aus der nicht interventionellen Studie GLORIA-AF

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 Dabigatranexilat gesammelt. Die Studie umfasste 4.859 Patienten unter Dabigatranexilat (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 CHADS₂- bzw. HAS-BLED-Score lag bei 1,9 bzw. 1,2. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer unter Therapie betrug 18,3 Monate. Pro 100 Patientenjahre traten 0,97 schwere Blutungen, 0,46 lebensbedrohliche Blutungen, 0,17 Hirnblutungen und 0,60 Magendarmblutungen auf. Es wurden 0,65 Schlaganfälle pro 100 Patientenjahre beobachtet.

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

Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern

Eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische, explorative Studie mit ver-

Tabelle 18: Risikoverhältnis und 95 %-Konfidenzintervall für Schlaganfall/systemische Embolie nach Patienten-Subgruppe

Endpunkt	Pradaxa 110 mg zweimal täglich vs. Warfarin	Pradaxa 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)

Tabelle 19: Risikoverhältnis und 95 %-Konfidenzintervall für schwere Blutungen nach Patienten-Subgruppe

Endpunkt	Pradaxa 110 mg zweimal täglich vs. Warfarin	Pradaxa 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)

blindeter, zentraler Endpunktbeurteilung (RE-CIRCUIT) wurde an 704 Patienten unter stabiler Antikoagulationstherapie durchgeführt. In der Studie wurden die nicht unterbrochene Behandlung mit Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich und die nicht unterbrochene Behandlung mit INR-adjustiertem Warfarin im Rahmen einer Katheterablation von paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern verglichen. Die Ablation von Vorhofflimmern erfolgte bei 317 der 704 aufgenommenen Patienten unter nicht unterbrochener Dabigatran-Behandlung und bei 318 Patienten unter nicht unterbrochener Warfarin-Behandlung. Bei allen Patienten wurde vor der Katheterablation eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt. Der primäre Endpunkt (schwere Blutung gemäß ISTH-Kriterien) trat bei 5 Patienten (1,6%) in der Dabigatranetexilat-Gruppe und 22 Patienten (6,9%) in der Warfarin-Gruppe ein (Risikodifferenz -5,3%; 95 %-KI -8,4, -2,2; p = 0,0009). In der Dabigatranetexilat-Gruppe trat ab dem Zeitpunkt der Ablation bis 8 Wochen danach kein Ereignis von Schlaganfall/systemischer Embolie/TIA (Kombination) und in der Warfarin-Gruppe ein Ereignis (TIA) auf. Diese explorative Studie hat gezeigt, dass Dabigatranetexilat im Rahmen einer Ablation gegenüber INR-ad-

justiertem Warfarin mit einer signifikanten Reduzierung der Rate schwerer Blutungen assoziiert ist.

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 Aspirin 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 Revascularisation) 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 tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (TVT/LE-Therapie)

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Replikationsstudien im Parallelgruppendesign (RE-COVER und RE-COVER II) untersucht. In diesen Studien wurde Dabigatranetexilat (150 mg 2 x 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 das Risikoverhältnis, siehe Tabelle 20).

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

Zwei randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien wurden an Patienten durchgeführt, die zuvor eine Antikoagulationstherapie erhalten hatten. In die Warfarin-kontrollierten 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 2 x 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 das Risikoverhältnis und 2,8 für die Risikodifferenz).

Tabelle 20: 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

	Pradaxa 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%iges Konfidenzintervall)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte		
Rezidivierende symptomatische VTE und Gesamtmortalität	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
(95%iges Konfidenzintervall)	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatische TVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
(95%iges Konfidenzintervall)	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatische LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
(95%iges Konfidenzintervall)	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE-assoziierte Mortalität	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
(95%iges Konfidenzintervall)	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Gesamtmortalität	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
(95%iges Konfidenzintervall)	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Tabelle 21: 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

	Pradaxa 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%iges 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%iges Konfidenzintervall)	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatische TVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
(95%iges Konfidenzintervall)	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatische LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
(95%iges Konfidenzintervall)	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-assoziierte Mortalität	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
(95%iges Konfidenzintervall)	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Gesamtmortalität	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
(95%iges Konfidenzintervall)	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Siehe Tabelle 21

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 zur rezidivierenden symptomatischen TVT/LE (einschließlich ungeklärter Todesfälle) mit einer Risikoreduktion von 5,6% auf 0,4% (92% relative Risikoreduktion) 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), $p = 0,0082$, siehe Tabelle 22).

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 (z.B. 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 (z.B. am Tag 3) nach dem chirurgischen Ersatz einer mechanischen Herzklappe begannen (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Pradaxa von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen im zugelassenen Anwendungsgebiet freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

In einer offenen Sicherheits- und Verträglichkeitsstudie wurden die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Dabigatranetexilat, das am Ende der antikoagulativen Standardtherapie zweimal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen (insgesamt 6 Dosen) verabreicht wurde, an 9 stabilen Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) untersucht. Alle Patienten erhielten eine orale Initialdosis von 1,71 ($\pm 10\%$) mg/kg Dabigatranetexilat (80% der Erwachsenenendosis von 150 mg/70 kg, angepasst an das Körpergewicht des Patienten). Die Dosis wurde anschließend auf Basis der Dabigatran-Konzentrationen und der klinischen Beurteilung auf eine Zieldosis von 2,14 ($\pm 10\%$) mg/kg

Tabelle 22: 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

	Pradaxa 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%iges 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%iges Konfidenzintervall	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatische TVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95%iges Konfidenzintervall	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatische LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95%iges Konfidenzintervall	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-assoziierte Mortalität	0 (0)	0 (0)
95%iges Konfidenzintervall	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Ungeklärte Todesfälle	0 (0)	2 (0,3 %)
95%iges Konfidenzintervall	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Gesamtmortalität	0 (0)	2 (0,3 %)
95%iges Konfidenzintervall	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Körpergewicht Dabigatranetexilat eingestellt (100% der Erwachsenenendosis, angepasst an das Körpergewicht des Patienten). Von dieser geringen Anzahl an Jugendlichen wurden die Dabigatranetexilat-Kapseln anscheinend vertragen; es wurden lediglich drei leichte, vorübergehende gastrointestinale Nebenwirkungen bei zwei Patienten beschrieben. Aufgrund der relativ geringen Exposition war die Gerinnung nach 72 Stunden (angenommener Talspiegel von Dabigatran im Steady State oder nahe am Steady-State-Zustand) nur leicht verlängert, wobei die aPTT das maximal 1,60fache, die ECT das 1,86fache und die Hemo-clot® TT (Anti-FIIa) das 1,36fache betrug. Die nach 72 Stunden gemessenen Plasmakonzentrationen von Dabigatran waren relativ niedrig, sie betrug 32,9 ng/ml bei 97,2 ng/ml bei einer End-Dosierung zwischen 100 mg und 150 mg (dosisadjustiertes geometrisches Mittel der Dabigatran-Plasmakonzentration von 0,493 ng/ml/mg).

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 Stoffwechselfolgung dar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dabigatran nach oraler Anwendung von Pradaxa lag etwa bei 6,5%.

Nach oraler Gabe von Pradaxa 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 168 Stunden nach Gabe 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 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 23).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

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

Bei einer geringen Zahl von 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 23: Halbwertszeit des Gesamtdabigatrans bei 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 und < 80	15,3 (42,7%; 11,7 - 34,1)
≥ 30 und < 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, offe-

nen, 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 Spitzkonzentration 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 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 mittlere CrCl bei 68,4 ml/min. Bei fast der Hälfte der RE-LY-Patienten (45,8%) lag die CrCl zwischen 50 und 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 100,4 ml/min. Bei 21,7% der Patienten lag eine leichte Niereninsuffizienz vor (CrCl > 50- < 80 ml/min), bei 4,5% der Patienten eine mittelgradige Niereninsuffizienz (CrCl zwischen 30 und 50 ml/min). Bei Patienten mit leichter und mittelgradiger Niereninsuffizienz waren im Steady State die Plasmakonzentrationen vor Verabreichung von Dabigatran durchschnittlich um das 1,8fache bzw. das 3,6fache 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- < 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 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 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 50-100 kg, in diesem Bereich waren keine eindeutigen Unterschiede festzustellen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Für Patienten < 50 kg liegen begrenzte klinische Daten vor.

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Bei weiblichen Patienten mit Vorhofflimmern waren der Talspiegel und der Spiegel nach Einnahme durchschnittlich 30% höher. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen (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.

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 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 Dabigatranetexilat-Mesilat, ist in der Umwelt persistent.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Weinsäure (Ph.Eur.)

Arabisches Gummi

Hypromellose

Dimeticon 350

Talkum

Hypolose (53,4 - 80,5 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)

Kapselhülle:

Carrageenan (Ph.Eur.)

Kaliumchlorid

Titandioxid

Indigocarmin (E 132)

Hypromellose

Schwarze Druckfarbe:

Schellack (entwacht)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung und Flasche

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Flasche ist das Arzneimittel innerhalb von 4 Monaten zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung

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

Flasche

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 10 × 1, 30 × 1 oder 60 × 1 Hartkapsel in perforierten Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Mehrfachpackungen mit 3 Packungen zu je 60 × 1 Hartkapsel (180 Hartkapseln) in perforierten Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Mehrfachpackungen mit 2 Packungen zu je 50 × 1 Hartkapsel (100 Hartkapseln) in perforierten Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Faltschachtel mit 6 Blisterpackung-Folienstreifen (60 × 1) in perforierten weißen Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Polypropylen-Flasche mit Schraubdeckel mit 60 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Entnahme der Pradaxa Kapseln aus der Blisterpackung sollten die folgenden Anweisungen beachtet werden:

- Es sollte eine einzelne Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen an der perforierten Linie von dem Blisterpackung-Folienstreifen abgerissen werden.
- Die rückseitige Folie sollte abgezogen und die Kapsel entnommen werden.
- Die Hartkapseln sollten nicht durch die Folie der Blisterpackung gedrückt werden.
- Die Folie der Blisterpackung sollte erst dann abgezogen werden, wenn eine Hartkapsel benötigt wird.

Bei der Entnahme einer Hartkapsel aus der Flasche sollten die folgenden Anweisungen beachtet werden:

- Zum Öffnen den Deckel drücken und drehen.
- Nach Entnahme einer Kapsel sollte der Deckel sofort wieder auf die Flasche aufgesetzt und die Flasche fest verschlossen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. März 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt