

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatran-etexilat (als Mesilat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 3 Mikrogramm Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Kapseln, bestehend aus einer hellblauen, undurchsichtigen Kappe und einem cremefarbenen, undurchsichtigen Korpus der Größe 1, gefüllt mit gelblichen Pellets. Auf der Kappe ist das Firmenlogo von Boehringer Ingelheim, auf dem Korpus „R110“ aufgedruckt.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter  $\geq$  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

Primärprävention einer venösen Thromboembolie (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

Patienten nach elektivem chirurgischen Kniegelenksersatz

Die empfohlene Dosis von Pradaxa ist 220 mg einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 110 mg. Die Behandlung sollte postoperativ innerhalb von 1 - 4 Stunden mit 1 Kapsel zu 110 mg oral eingelegt und anschließend mit 2 Kapseln einmal täglich über insgesamt 10 Tage fortgesetzt werden.

Patienten nach elektivem chirurgischen Hüftgelenksersatz

Die empfohlene Dosis von Pradaxa ist 220 mg einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 110 mg. Die Behandlung sollte postoperativ innerhalb von 1 - 4 Stunden mit 1 Kapsel zu 110 mg oral eingelegt und anschließend mit 2 Kapseln einmal täglich über insgesamt 28 - 35 Tage fortgesetzt werden.

Für folgende Patientengruppen beträgt die empfohlene Dosis von Pradaxa 150 mg ein-

mal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg.

Die Behandlung sollte postoperativ innerhalb von 1 - 4 Stunden mit einer Kapsel zu 75 mg eingelegt werden und anschließend mit jeweils 2 Kapseln einmal täglich über 10 Tage (elektiver Kniegelenksersatz) oder 28 - 35 Tage (elektiver Hüftgelenksersatz) fortgesetzt werden:

- Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance, CrCl 30 - 50 ml/min) [siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion (pVTEp-orthopädische Eingriffe)“]
- Patienten, die gleichzeitig Verapamil, Amiodaron oder Chinidin erhalten [siehe „Gleichzeitige Anwendung von Pradaxa und leichten bis mäßigen P-Glykoprotein-hemmern wie Amiodaron, Chinidin oder Verapamil (pVTEp-orthopädische Eingriffe)“]
- Patienten > 75 Jahren [siehe „Ältere Patienten (pVTEp-orthopädische Eingriffe)“]

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

Beurteilung der Nierenfunktion (pVTEp-orthopädische Eingriffe):

Bei allen Patienten:

- 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). Pradaxa ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion kontraindiziert.
- Die Nierenfunktion sollte ebenfalls bestimmt werden, wenn während der Behandlung eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird (z. B. bei Hypovolämie, Dehydratation und bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel).

Die Methode, die bei der klinischen Entwicklung von Pradaxa zur Bestimmung der Nierenfunktion (CrCl in ml/min) verwendet wurde, war die Cockcroft-Gault-Methode (siehe Abschnitt 4.2 Pradaxa 75 mg).

Diese Methode wird für die Bestimmung der CrCl der Patienten vor und während der Behandlung mit Pradaxa empfohlen.

#### Besondere Patientengruppen

#### Eingeschränkte Nierenfunktion (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) mit Pradaxa ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl 30 - 50 ml/min) liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Diese Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die empfohlene Dosis ist 150 mg einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### Gleichzeitige Anwendung von Pradaxa und leichten bis mäßigen P-Glykoprotein-hemmern (Amiodaron, Chinidin oder Verapamil) (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

Bei Patienten, die gleichzeitig Dabigatran-etexilat und Amiodaron, Chinidin oder Verapamil erhalten, sollte die Pradaxa-Dosis auf 150 mg reduziert werden, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg einmal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Einnahme dieser Arzneimittel und Pradaxa sollte zum gleichen Zeitpunkt erfolgen.

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

#### Ältere Personen (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

Bei älteren Patienten (> 75 Jahren) liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Diese Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die empfohlene Dosis ist 150 mg einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Da es bei älteren Patienten (> 75 Jahren) häufig zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann, sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Pradaxa die Nierenfunktion durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance überprüft werden, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (d. h. CrCl < 30 ml/min) auszuschließen. Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion auch in bestimmten klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komorbiditäten), überprüft werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### Beeinträchtigte Leberfunktion (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

Patienten mit Erhöhung der Leberenzym-Werte über das 2-fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs waren von den klinischen Prüfungen zur VTE-Prävention nach elektivem Hüft- oder Kniegelenksersatz ausgeschlossen. Bei dieser Patientengruppe gibt es keine Therapieerfahrungen. Die Anwendung von Pradaxa bei dieser Patientengruppe wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankungen, die einen Einfluss auf das Überleben haben, sind Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3).

#### Körpergewicht (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

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

# Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

## Geschlechtsspezifische Unterschiede (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

Angesichts der verfügbaren klinischen und pharmakokinetischen Daten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

## Umstellung (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

### Von Pradaxa auf ein parenterales Antikoagulans

Es wird empfohlen nach der letzten Dosis 24 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 ist zu beenden. Dabigatranetexilat ist 0-2 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Anwendung des Alternativpräparates oder bei fortlaufender Behandlung (z. B. intravenöse Behandlung mit unfractioniertem Heparin) zum Zeitpunkt des Absetzens zu geben (siehe Abschnitt 4.5).

## Kinder und Jugendliche (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

Es gibt im Anwendungsgebiet „Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz“ keine relevante Nutzung von Pradaxa bei Kindern und Jugendlichen.

## Vergessene Einnahme (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

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

Es sollte nicht die doppelte Dosis eingenommen werden, wenn die vorherige Einzeldosis vergessen wurde.

## Dosierung (SPAF, TVT/LE)

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

Die empfohlene Tagesdosis von Pradaxa ist 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich. Die Behandlung sollte langfristig erfolgen.

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

Die empfohlene Tagesdosis von Pradaxa ist 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans. 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.

## SPAF, TVT/LE

Für die folgenden Patientengruppen beträgt die empfohlene Tagesdosis von Pradaxa 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich:

- Patienten  $\geq 80$  Jahre
- Patienten, die gleichzeitig Verapamil erhalten

Für die folgenden Gruppen sollte eine Pradaxa-Tagesdosis von 300 mg oder 220 mg auf Grundlage einer individuellen Beurteilung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos gewählt werden:

- Patienten zwischen 75 und 80 Jahren
- Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion
- Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux
- Sonstige Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

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 Dabigatran 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.

### Ältere Personen (SPAF, TVT/LE)

Patienten zwischen 75 und 80 Jahren sollten mit einer Tagesdosis von 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich, behandelt werden. In Einzelfällen kann im Ermessen des Arztes bei niedrigem thromboembolischen Risiko und hohem Blutungsrisiko eine Tagesdosis von 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten  $\geq 80$  Jahre sollten wegen des erhöhten Blutungsrisikos in dieser Patientengruppe mit einer Tagesdosis von 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, behandelt werden.

Da es bei älteren Patienten ( $> 75$  Jahren) häufig zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann, sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Pradaxa die Nierenfunktion durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance überprüft werden, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (d. h.  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) auszuschließen. Die Nierenfunktion sollte bei Patienten, die mit Pradaxa behandelt werden, mindestens einmal im Jahr oder in bestimmten klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), öfter überprüft werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

## Patienten mit Blutungsrisiko (SPAF, TVT/LE)

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. 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 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 Tagesdosis von 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Beurteilung der Nierenfunktion (SPAF, TVT/LE):

Bei allen Patienten:

- Vor Einleitung der Behandlung mit Pradaxa sollte die Nierenfunktion durch Berechnung der Kreatinin-Clearance ( $\text{CrCl}$ ) beurteilt werden, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (d. h.  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) von der Behandlung auszuschließen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Pradaxa ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion kontraindiziert.
- Die Nierenfunktion sollte ebenfalls bestimmt werden, wenn während der Behandlung eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird (z. B. bei Hypovolämie, Dehydratation 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, Dehydratation und bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel), mindestens einmal jährlich - bei Bedarf auch häufiger - überprüft werden.

Die Methode, die bei der klinischen Entwicklung von Pradaxa zur Bestimmung der Nierenfunktion ( $\text{CrCl}$  in  $\text{ml/min}$ ) verwendet wurde, war die Cockcroft-Gault-Methode (siehe Abschnitt 4.2 Pradaxa 75 mg).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (SPAF, TVT/LE)

Bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) 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) (SPAF, TVT/LE)

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 Dabigatranetexilat und Verapamil sollte die Pradaxa-Dosis auf 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). In diesem Fall sollten Pradaxa und Verapamil zur selben Zeit eingenommen werden.

### Körpergewicht (SPAF, TVT/LE)

Angeichts der verfügbaren klinischen und kinetischen Daten ist eine Dosisanpassung 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 (SPAF, TVT/LE)

Angeichts der verfügbaren klinischen und kinetischen Daten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Beeinträchtigte Leberfunktion (SPAF, TVT/LE)

Patienten mit Erhöhung der Leberenzym-Werte über das 2-fache 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankungen, die einen Einfluss auf das Überleben haben, sind Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3).

### Umstellung (SPAF, TVT/LE)

#### 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 ist zu beenden. Dabigatranetexilat ist 0 - 2 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Anwendung

des Alternativpräparates oder bei fortlaufender Behandlung (z.B. intravenöse Behandlung mit unfractioniertem Heparin) zum Zeitpunkt des Absetzens zu geben (siehe Abschnitt 4.5).

### Von Pradaxa auf Vitamin-K-Antagonisten

Der Behandlungsbeginn mit Vitamin-K-Antagonisten wird anhand der CrCl festgelegt:

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

Da Pradaxa zu erhöhten INR-Werten führen 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 Dabigatranetexilat kann erfolgen, sobald der INR-Wert < 2,0 ist.

### Kardioversion (SPAF, TVT/LE)

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

### Kinder und Jugendliche (SPAF)

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.

### Kinder und Jugendliche (TVT/LE)

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

### Vergessene Einnahme (SPAF, TVT/LE)

Eine vergessene Dabigatranetexilat-Dosis kann bis zu 6 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Dosis eingenommen werden. Wenn die Zeitspanne vor der nächsten vorgesehenen Dosis kürzer als 6 Stunden ist, sollte die vergessene Dosis nicht mehr eingenommen werden.

Es sollte nicht die doppelte Dosis eingenommen werden, wenn die vorherige Einzeldosis vergessen wurde.

### Art der Anwendung (pVTEp-orthopädische Eingriffe, SPAF, TVT/LE)

Pradaxa kann 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) (siehe Abschnitt 4.2)
- 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 bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).
- Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt.
- Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Beeinträchtigte Leberfunktion

Patienten mit Erhöhung der Leberenzym-Werte über das 2-fache 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.

### Blutungsrisiko

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



# Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

Wenn in Situationen mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Praxbind, Idarucizumab) zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.9).

Faktoren wie eine beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30 - 50 ml/min), ein Alter  $\geq 75$  Jahren, ein niedriges Körpergewicht  $< 50$  kg oder eine gleichzeitige Behandlung mit leichten bis mäßigen P-Glykoprotein-hemmern (z. B. Amiodaron, Chinidin oder Verapamil) gehen mit einem erhöhten Dabigatran-Plasmaspiegel einher (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor erhöht die Dabigatran-Exposition und kann zu einer pharmakodynamischen Interaktion führen, die in einem erhöhten Blutungsrisiko resultieren kann (siehe Abschnitt 4.5).

In einer klinischen Prüfung zur Prävention von Schlaganfällen und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern war Dabigatran-etexilat mit einer höheren Rate an schweren gastrointestinalen Blutungen assoziiert, welche bei 150 mg Dabigatran-etexilat zweimal täglich statistisch signifikant war. Dieses erhöhte Risiko trat bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre auf. Die Anwendung von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), sowie eine Ösophagitis, Gastritis oder gastro-ösophageale Reflux-Erkrankung erhöhen das Risiko für gastrointestinale Blutungen. Bei diesen Patienten mit Vorhofflimmern ist eine Tagesdosis von 220 mg Dabigatran, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, zu erwägen; die Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 sind zu befolgen. Die Anwendung eines Protonenpumpenhemmers kann zur Vermeidung von gastrointestinalen Blutungen erwogen werden.

Das Blutungsrisiko kann bei Patienten, die gleichzeitig mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder selektiven Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) behandelt werden, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Eine engmaschige klinische Überwachung (Kontrolle auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie) wird über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg empfohlen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren zusammen vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1 enthält eine Übersicht über Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können. Siehe auch „Gegenanzeigen“ in Abschnitt 4.3.

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.

Die Anwendung von Pradaxa erfordert im Allgemeinen keine routinemäßige Überwachung der Gerinnungshemmung. Die Mes-

Tabelle 1: Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können

Pharmakodynamische und pharmakokinetische Faktoren	Alter $\geq 75$ Jahre
Faktoren, die den Dabigatran-Plasmaspiegel erhöhen	<b>Erhebliche Risikofaktoren:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30 - 50 ml/min)</li> <li>Gleichzeitige Behandlung mit P-Glykoprotein-hemmern (einige P-Glykoprotein-hemmer sind kontraindiziert, siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)</li> </ul> <b>Geringfügige Risikofaktoren:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niedriges Körpergewicht (<math>&lt; 50</math> kg)</li> </ul>
Pharmakodynamische Wechselwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acetylsalicylsäure</li> <li>NSAR</li> <li>Clopidogrel</li> <li>SSRIs oder SNRIs</li> <li>Weitere Arzneimittel, welche die Hämostase beeinträchtigen können</li> </ul>
Erkrankungen/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen</li> <li>Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte</li> <li>Kürzlich durchgeführte Biopsie oder kürzlich aufgetretenes schweres Trauma</li> <li>Bakterielle Endokarditis</li> <li>Ösophagitis, Gastritis oder gastro-ösophagealer Reflux</li> </ul>

Tabelle 2: Im Talspiegel gemessene Grenzwerte der Gerinnungstests, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert sein kann

Test (Talspiegelmessung)	Indikation	
	pVTEp-orthopädische Eingriffe	SPAF und TVT/LE
dTT [ng/ml]	$> 67$	$> 200$
ECT [x-faches der oberen Norm]	keine Daten	$> 3$
aPTT [x-faches der oberen Norm]	$> 1,3$	$> 2$
INR	sollte nicht gemessen werden	sollte nicht gemessen werden

sung der Gerinnungshemmung in Verbindung mit Dabigatran kann allerdings sinnvoll sein, um eine übermäßig hohe Exposition gegenüber Dabigatran bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren zu vermeiden. Bei Patienten, die Pradaxa erhalten, ist die Messung des INR-Wertes unzuverlässig und es liegen Berichte von falsch positiv erhöhten INR-Werten vor. INR-Werte sollten deshalb nicht gemessen werden. Eine quantitative Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT), der Ecarin-clotting-Zeit (ECT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) kann hilfreiche Informationen liefern. Diese Tests sind jedoch nicht standardisiert und die gemessenen Werte sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden (siehe Abschnitt 5.1).

In Tabelle 2 sind die im Talspiegel gemessenen Grenzwerte der Gerinnungstests aufgeführt, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Beim Auftreten schwerer Blutungen ist die Behandlung abzusetzen und die Blutungsquelle zu ermitteln (siehe Abschnitt 4.9).

Die gleichzeitige Gabe von möglicherweise das Blutungsrisiko erhöhenden Arzneimit-

teln und Pradaxa sollte unterbleiben oder mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

## 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 innerhalb des Normbereichs bezogen auf die jeweiligen laborspezifischen Normwerte aufweisen, in Erwägung gezogen werden.

## Wechselwirkungen mit P-Glykoproteininduktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoproteininduktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Carbamazepin oder Phenytoin) ist ein verringerter Dabigatran-Plasmaspiegel zu erwarten. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

## Chirurgische und medizinische Eingriffe

Für Patienten, die mit Dabigatran-etexilat 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 Dabigatran-etexilat erforderlich sein.

Bei vorübergehendem Absetzen der Behandlung wegen medizinischer Eingriffe ist Vorsicht geboten, eine Überwachung der

Tabelle 3: Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen

Nierenfunktion (CrCl in ml/min)	Geschätzte Halbwertszeit (Stunden)	Zeitpunkt für das Absetzen von Dabigatran vor einem elektiven Eingriff	
		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)

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

### Notfalloperationen oder dringende Eingriffe

Die Anwendung von Dabigatranetexilat sollte vorübergehend unterbrochen werden. Wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist, steht 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 Dabigatranetexilat sollte vorübergehend unterbrochen werden. Ein Eingriff sollte, wenn möglich, frühestens 12 Stunden nach der letzten Dosis erfolgen. Wenn der Eingriff nicht verschoben werden kann, kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Das Blutungsrisiko und die Dringlichkeit des Eingriffs sollten gegeneinander abgewogen werden (zu Kardioversion siehe Abschnitt 4.2).

### 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 einen komplette Blutstillung erforderlich ist, kann es notwendig sein, die Anwendung von Pradaxa 2 - 4 Tage vor dem Eingriff zu beenden. Die Ausscheidung von Dabigatran kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz verzögert sein. Dies sollte vor einem chirurgischen Eingriff berücksichtigt werden.

Tabelle 3 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 wieder-

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

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder Patienten mit dem Risiko einer übermäßigen Exposition, insbesondere Patienten mit 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 Dabigatran vor. Sie sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

### Operationen nach Hüftfraktur

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

### Myokardinfarkt (SPAF)

In der Phase-III-Studie RE-LY (siehe Abschnitt 5.1) betrug die Gesamtrate von Myokardinfarkt pro Jahr 0,82 % bei 110 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich, 0,81 % bei 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich und 0,64 % bei Warfarin. Dies entspricht einem Anstieg des relativen Risikos für Dabigatran von 29 % bzw. 27 % gegenüber Warfarin. Unabhängig von der Behandlung war das höchste absolute Myokardinfarktrisiko bei den folgenden Patientengruppen mit ähnlichem 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 beeinträchtigter Nierenfunktion. Des Weiteren wurde bei Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel oder Clopidogrel allein einnahmen, ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko festgestellt.

### Myokardinfarkt (TVT/LE)

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

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

### Patienten mit aktiver Tumorerkrankung (TVT/LE)

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

### Farbstoffe

Pradaxa Hartkapseln enthalten den Farbstoff Gelborange S (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

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

Anhand der nur limitiert erfassten Daten aus der Phase-III-Studie RE-LY von Patienten mit Vorhofflimmern wurde festgestellt, dass die gleichzeitige Anwendung anderer oraler oder parenteraler Antikoagulanzen sowohl mit Dabigatranetexilat als auch mit Warfarin die Rate an schweren Blutungen um ungefähr das 2,5-fache erhöht, dies hauptsächlich bezogen auf die Umstellung von einem Antikoagulanzen auf ein anderes (siehe Abschnitt 4.3).

Unfractioniertes Heparin kann in Dosen gegeben werden, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Clopidogrel und Acetylsalicylsäure: Anhand der Daten aus der Phase-III-Studie RE-LY (siehe Abschnitt 5.1) wurde festgestellt, dass die Thrombozytenfunktionshemmer Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel bei gleichzeitiger Anwendung mit Dabigatranetexilat oder mit Warfarin in etwa zu einer Verdopplung der Rate schwerer Blutungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

# Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

**Clopidogrel:** In einer Phase-I-Studie mit jungen männlichen Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Dabigatran-etexilat und Clopidogrel nicht zu einer weiteren Verlängerung der kapillären Blutungszeit gegenüber Clopidogrel als Monotherapie. Zudem blieben die Dabigatran-AUC<sub>τ,ss</sub>- und C<sub>max,ss</sub>-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<sub>τ,ss</sub>- und C<sub>max,ss</sub>-Werte um etwa 30–40 % erhöht (siehe Abschnitt 4.4) (siehe ebenso nachfolgender Abschnitt zu Acetylsalicylsäure).

**Acetylsalicylsäure:** Die Auswirkung der gleichzeitigen Anwendung von Dabigatran-etexilat und Acetylsalicylsäure auf das Blutungsrisiko wurde in einer Phase-II-Studie mit randomisierter gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht. Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure und 150 mg Dabigatran-etexilat zweimal täglich das Blutungsrisiko von 12 % auf 18 % bei 81 mg Acetylsalicylsäure bzw. auf 24 % bei 325 mg Acetylsalicylsäure erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

**NSARs:** Es hat sich gezeigt, dass NSARs, die zur kurzzeitigen perioperativen Analgesie verabreicht werden, bei gleichzeitiger Anwendung mit Dabigatran-etexilat das Blutungsrisiko nicht erhöhen. Bei Daueranwendung von NSARs in der RE-LY-Studie erhöhte sich das Blutungsrisiko sowohl bei Dabigatran-etexilat als auch bei Warfarin um etwa 50 %. Daher werden aufgrund des Blutungsrisikos, insbesondere bei NSARs mit einer Eliminationshalbwertszeit > 12 Stunden, engmaschige Kontrollen hinsichtlich Anzeichen für eine Blutung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

**Niedermolekulares Heparin:** Die gleichzeitige Anwendung von niedermolekularem Heparin, wie z.B. Enoxaparin, und Dabigatran-etexilat 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 Dabigatran-etexilat allein (Einzel-dosis von 220 mg). Nach Behandlung mit Dabigatran bei vorausgegangener Enoxaparin-Behandlung wurde eine höhere Anti-FXa/FIIa-Aktivität beobachtet als nach Behandlung mit Dabigatran-etexilat 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.

## Wechselwirkungen von Dabigatran-etexilat und Stoffwechselprofil von Dabigatran

Dabigatran-etexilat 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.

## Wechselwirkungen mit Transportern

### P-Glykoproteinhemmer

Dabigatran-etexilat ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoprotein-hemmern (z.B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol, Dronedaron, Clarithromycin und Ticagrelor) ist eine erhöhte Dabigatran-Plasmakonzentration zu erwarten.

Wenn nicht anders angegeben, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran und starken P-Glykoproteinhemmern eine engmaschige klinische Überwachung (Kontrolle auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie) erforderlich. Ein Blutgerinnungstest hilft bei der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer gesteigerten Dabigatran-Exposition (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die folgenden starken P-Glykoproteinhemmer sind kontraindiziert: Systemische Anwendung von Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus wird nicht empfohlen. Bei leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern (z.B. Amiodaron, Posaconazol, Chinidin, Verapamil und Ticagrelor) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Ketoconazol:** Nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg Ketoconazol waren die Gesamt-AUC- und C<sub>max</sub>-Werte von Dabigatran um 138 % bzw. um 135 % erhöht. Nach mehrfacher oraler Anwendung von einmal täglich 400 mg Ketoconazol waren die Gesamt-AUC- und C<sub>max</sub>-Werte von Dabigatran um 153 % bzw. um 149 % erhöht. Die Zeit bis zum Peak, die terminale Halbwertszeit und die mittlere Verweildauer wurden durch Ketoconazol nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von systemisch verabreichtem Ketoconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Dronedaron:** Bei gleichzeitiger Gabe von Dabigatran-etexilat und Dronedaron erhöhten sich die Gesamt AUC<sub>0-∞</sub> und C<sub>max</sub>-Werte von Dabigatran um etwa das 2,4-fache bzw. 2,3-fache (+ 136 % bzw. 125 %) nach Mehrfachdosierung von 400 mg Dronedaron zweimal täglich, und um etwa das 2,1-fache bzw. 1,9-fache (+ 114 % bzw. 87 %) nach Einmalgabe von 400 mg. Die terminale Halbwertszeit und die renale Clearance von Dabigatran wurden durch Dronedaron nicht beeinträchtigt. Bei Einfach- und Mehrfach-dosen von Dronedaron 2 Stunden nach Anwendung von Dabigatran-etexilat erhöhten sich die AUC<sub>0-∞</sub>-Werte von Dabigatran um das 1,3-fache bzw. 1,6-fache. Die gleichzeitige Anwendung mit Dronedaron ist kontraindiziert.

**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<sub>max</sub> von Dabigatran waren um ca. 60 % bzw. 50 % erhöht. Der

Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht vollständig geklärt. Unter Berücksichtigung der langen Halbwertszeit von Amiodaron besteht die Möglichkeit einer Arzneimittelwechselwirkung unter Umständen auch über Wochen nach Absetzen von Amiodaron (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Patienten, die nach chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz zur Prävention von VTEs behandelt werden und die gleichzeitig Dabigatran-etexilat und Amiodaron erhalten, sollte die Pradaxa-Dosis auf 150 mg einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine engmaschige klinische Überwachung wird bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran-etexilat und Amiodaron empfohlen, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, speziell bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion.

**Chinidin:** Alle 2 Stunden wurden 200 mg Chinidin verabreicht, bis zu einer Gesamtdosis von 1.000 mg. Dabigatran-etexilat wurde zweimal täglich an drei aufeinander folgenden Tagen verabreicht; am dritten Tag entweder mit oder ohne Chinidin. Durch gleichzeitig verabreichtes Chinidin wurden die AUC<sub>τ,ss</sub> und C<sub>max,ss</sub> von Dabigatran um durchschnittlich 53 % bzw. 56 % erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Patienten, die nach chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz zur Prävention von VTEs behandelt werden und die gleichzeitig Dabigatran-etexilat und Chinidin erhalten, sollte die Pradaxa-Dosis auf 150 mg einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine engmaschige klinische Überwachung wird bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran-etexilat und Chinidin empfohlen, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, speziell bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion.

**Verapamil:** Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran-etexilat (150 mg) und oralem Verapamil kommt es zu einer Erhöhung der C<sub>max</sub> 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 freisetzenen Formulierung von Verapamil 1 Stunde vor der Dabigatran-Einnahme beobachtet (Anstieg der C<sub>max</sub> um ca. 180 % und der AUC um ca. 150 %). Dieser Effekt ist weniger ausgeprägt bei Anwendung einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung (Erhöhung der C<sub>max</sub> um ca. 90 % und der AUC um ca. 70 %) oder bei Mehrfachgabe von Verapamil (Erhöhung der C<sub>max</sub> um ca. 60 % und der AUC um ca. 50 %).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran und Verapamil ist somit eine engmaschige klinische Überwachung (Kontrolle auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie) erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran-etexilat und Verapamil bei Patienten mit normaler Nierenfunktion



nach chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz sollte die Tagesdosis von Pradaxa auf 150 mg einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg, reduziert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Verapamil bei Patienten mit mittelgradiger Einschränkung der Nierenfunktion sollte eine Verringerung der Tagesdosis von Pradaxa auf 75 mg erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wenn Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie oder TVT/LE behandelt werden und gleichzeitig Dabigatranetexilat und Verapamil einnehmen, sollte die Pradaxa-Tagesdosis auf 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine engmaschige klinische Überwachung wird bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Verapamil empfohlen, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, speziell bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion.

Bei Anwendung von Verapamil 2 Stunden nach Dabigatranetexilat wurde keine relevante Wechselwirkung beobachtet (Anstieg von  $C_{max}$  um ca. 10 % und der AUC um ca. 20 %). Dies lässt sich durch die vollständige Resorption von Dabigatran nach 2 Stunden erklären (siehe Abschnitt 4.4).

Clarithromycin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin (zweimal täglich 500 mg) und Dabigatranetexilat wurde bei gesunden Probanden ein Anstieg der AUC um ca. 19 % und der  $C_{max}$  um ca. 15 % beobachtet. Auch wenn hieraus keine direkten klinischen Sicherheitsbedenken abzuleiten sind, kann bei Patienten, die Dabigatran erhalten, bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht völlig ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Clarithromycin sind daher engmaschige Kontrollen im Hinblick auf Blutungskomplikationen angezeigt, insbesondere bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

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 1,73-fache bzw. um das 1,95-fache (+ 73 % bzw. 95 %) an. Nach Mehrfachdosen von Ticagrelor 90 mg zweimal täglich betrug der Anstieg der Dabigatran-Exposition für die  $C_{max}$  das 1,56-fache (56 %) bzw. die AUC das 1,46-fache (46 %).

Bei gleichzeitiger Anwendung einer Initialdosis von 180 mg Ticagrelor und 110 mg Dabigatranetexilat (im Steady state) stieg die AUC<sub>τ,ss</sub> bzw.  $C_{max,ss}$  von Dabigatran im Vergleich mit der Einzelgabe von Dabigatranetexilat um das 1,49-fache bzw. um das 1,65-fache (+ 49 % bzw. 65 %) 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<sub>τ,ss</sub> bzw.  $C_{max,ss}$  von Dabigatran im Vergleich mit der Einzelgabe von Dabigatranetexilat um das 1,27-fache bzw. um das 1,23-fache (+ 27 % bzw. 23 %)

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<sub>τ,ss</sub> bzw.  $C_{max,ss}$  von Dabigatran im Vergleich mit der Einzelgabe von Dabigatranetexilat um das 1,26-fache bzw. um das 1,29-fache an.

Die folgenden starken P-Glykoproteinhemmer wurden nicht klinisch geprüft, jedoch ist aufgrund von *in-vitro*-Daten ein vergleichbarer Effekt wie bei Ketoconazol zu erwarten: Itraconazol und Ciclosporin; diese Arzneimittel sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Tacrolimus zeigte *in vitro* eine vergleichbare hemmende Wirkung gegenüber P-Glykoprotein wie Itraconazol und Cyclosporine. 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. Basierend auf diesen Daten wird die gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus nicht empfohlen.

Posaconazol hemmt das P-Glykoprotein ebenfalls in gewissem Ausmaß, wurde jedoch klinisch nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Pradaxa und Posaconazol ist Vorsicht geboten.

#### ***P-Glykoproteininduktoren***

Bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoproteininduktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin oder Phenytoin) ist ein verringerter Dabigatran-Plasmaspiegel zu erwarten. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Rifampicin: Eine Vordosierung mit Rifampicin (einmal täglich 600 mg über 7 Tage) verminderte den Gesamt-Peak sowie die Gesamtexposition von Dabigatran um 65,5 % bzw. 67 %. Bis zum 7. Tag nach dem Absetzen von Rifampicin nahm die induzierende Wirkung ab, so dass die Dabigatran-Exposition annähernd dem Referenzwert entsprach. Nach weiteren 7 Tagen war keine weitere Erhöhung der Bioverfügbarkeit festzustellen.

#### ***Andere Arzneimittel, die das P-Glykoprotein beeinflussen***

Proteasehemmer einschließlich 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.

#### ***P-Glykoprotein-Substrate***

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.

#### Gleichzeitige Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder selektiven Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs)

SSRIs und SNRIs erhöhten das Blutungsrisiko in der RE-LY-Studie in allen Behandlungsgruppen.

#### 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.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

#### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dabigatranetexilat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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 (5-fach 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 5-10-fachen 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 (4-fach höhere Plasmaexposition als bei Patienten) eine Zunahme der fetalen Mortalität festgestellt.

# Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

Tabelle 4: Nebenwirkungen

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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9

## 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

Insgesamt wurden im Rahmen von 6 aktiv kontrollierten VTE-Präventionsstudien 10.795 Patienten mit mindestens einer Dosis des Arzneimittels behandelt. Von diesen wurden 6.684 Patienten mit 150 mg oder 220 mg Pradaxa täglich behandelt.

In der pivotalen Studie zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern wurden insgesamt 12.042 Patienten mit Dabigatranetexilat behandelt. 6.059 Patienten wurden mit 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt, während 5.983 Patienten Dosen von 110 mg zweimal täglich erhielten.

In den beiden aktiv kontrollierten Studien zur Behandlung von TVT/LE (RE-COVER und RE-COVER II) wurden insgesamt 2.553 Patienten in die Sicherheitsanalyse für Dabigatranetexilat einbezogen. Alle Patienten erhielten 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich. Die Nebenwirkungen wurden für beide Behandlungen (Dabigatranetexilat und Warfarin) ab der ersten Einnahme von Dabigatranetexilat bzw. Warfarin nach Absetzen der parenteralen Therapie (orale Behandlungsphase) protokolliert. Dies schließt alle während der Dabigatran-Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen ein. Alle im Rahmen der Warfarin-Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen sind enthalten, bis jene, die während der Überlappungsphase von Warfarin mit der parenteralen Therapie aufgetreten sind.

Insgesamt wurden 2.114 Patienten in der aktiv kontrollierten Studie RE-MEDY zur Prävention von TVT/LE und in der placebo-kontrollierten Studie RE-SONATE zur Prävention von TVT/LE behandelt. Alle Patienten erhielten 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich.

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Blutungen, die bei etwa 14 % der nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz kurzzeitig behandelten Patienten, bei 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



Fortsetzung Tabelle 4

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

Tabelle 5: Anzahl der Patienten (%) mit der Nebenwirkung Blutung

	Dabigatranetexilat 150 mg einmal täglich N (%)	Dabigatranetexilat 220 mg einmal täglich N (%)	Enoxaparin N (%)
Anzahl	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Schwere Blutungen	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Blutungen insgesamt	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Tabelle 6: Blutungsereignisse in der Studie zur Prävention von thromboembolischen Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern

	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Anzahl randomisierter Patienten	6.015	6.076	6.022
Schwere Blutungen	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakranielle Blutungen	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinale Blutungen	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Tödliche Blutungen	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Leichte Blutungen	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Blutungen insgesamt	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

der RE-SONATE-Studie zur TVT/LE-Prävention bei 10,5 % der Patienten auf.

Die in den drei Indikationen behandelten Patientengruppen sind nicht vergleichbar und die Blutungsereignisse sind auf mehrere Systemorganklassen verteilt. Die Häufigkeit von schweren Blutungen und Blutungen allgemein wird daher, jeweils nach Indika-

tion getrennt, in den nachstehenden Tabellen 5, 6, 7, 8 und 9 aufgelistet.

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 4 zeigt die Nebenwirkungen aus den klinischen Studien zur Primärprävention von VTE nach chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz sowie zur Prävention von thromboembolischem Schlaganfall, 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, siehe Tabelle 4).

## Primärprävention einer venösen Thromboembolie bei orthopädischen Eingriffen (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

### Blutungen

Tabelle 5 zeigt die Anzahl der Patienten (%) mit der Nebenwirkung Blutung während der Behandlungsphase in den beiden pivotalen klinischen Studien zur VTE-Prävention, aufgelistet nach Dosierung.

In den Studien RE-NOVATE und RE-MODEL wurde die Nebenwirkung schwere Blutung wie folgt definiert:

- tödliche Blutungen
- klinisch manifeste Blutungen, die weitaus stärker waren als erwartet, und die mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 20$  g/l (1,24 mmol/l) zusätzlich zum erwarteten Ausmaß einhergingen
- klinisch manifeste Blutungen, die weitaus stärker waren als erwartet, und die eine Transfusion von mindestens 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut zusätzlich zu der erwarteten Menge erforderten
- symptomatische retroperitoneale, intrakranielle, intraokuläre oder intraspinal Blutungen
- Blutungen, die eine Behandlungsunterbrechung erforderten
- Blutungen, die eine erneute Operation erforderten

Spezifische Untersuchungen waren zum Nachweis von Blutungen erforderlich: Ultraschall oder CT für retroperitoneale Blutungen, CT oder MRT für intrakranielle und intraspinal Blutungen.

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

### Blutungen

Tabelle 6 zeigt die Blutungsereignisse (schwere Blutungen und Blutungen insgesamt) in der pivotalen Studie zur Prävention von thromboembolischen Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Blutungen wurden als schwer definiert, wenn sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten:

Blutungen, die mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 20$  g/l einhergingen, oder die eine Transfusion von mindestens 2 Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat erforderten.

# Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

Tabelle 7: Blutungsereignisse in den Studien RE-COVER und RE-COVER II zur Behandlung tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolien (LE)

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin	Risikoverhältnis 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)

Tabelle 8: Blutungsereignisse in der Studie RE-MEDY zur Prävention von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE)

	Dabigatranetexilat 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 Gastrointestinale- Blutungen	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nicht abschätzbar*
Lebensbedrohliche Blutungen	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nicht abschätzbar*
Schwere Blutungen/ klinisch relevante Blutungen	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Blutungen insgesamt	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Gastrointestinale-Blutungen insgesamt	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

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

Symptomatische Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ: intraokulär, intrakraniell, intraspinal oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, retroperitoneale Blutung, intraartikuläre Blutung oder perikardiale Blutung.

Schwere Blutungen wurden als lebensbedrohlich eingestuft, wenn sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten: Tödliche Blutung; symptomatische intrakranielle Blutung; Hämoglobin-Abfall  $\geq 50$  g/l; Transfusion von mindestens 4 Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat; Blutung mit Blutdruckabfall, der die intravenöse Gabe inotroper Arzneimittel erforderte; Blutung, die einen chirurgischen Eingriff erforderte.

Für Patienten, die randomisiert mit 110 mg oder 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt wurden, ergab sich ein signifikant niedrigeres Risiko lebensbedrohlicher Blutungen und intrakranieller Blutungen gegenüber Warfarin ( $p < 0,05$ ). Darüber

hinaus wurde bei beiden Dosisstärken von Dabigatranetexilat eine statistisch signifikant niedrigere Gesamtblutungsrate festgestellt. Für Patienten, die randomisiert mit 110 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt wurden, ergab sich ein signifikant niedrigeres Risiko schwerer Blutungen gegenüber Warfarin (Risikoverhältnis 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). Für Patienten, die randomisiert mit 150 mg Dabigatranetexilat 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  $\geq 75$  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 Dabigatran-Behandlung auf.

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

Tabelle 7 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 Dabigatranetexilat bzw. Warfarin nach Absetzen der parenteralen Therapie (orale Behandlungsphase) gezählt. Sämtliche während der Dabigatran-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.

Die Definition der schweren Blutung orientierte sich an den Empfehlungen der „International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)“. Ein Blutungsereignis wurde als schwer eingestuft, wenn es mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Letale Blutung
- Symptomatische Blutungen in einem kritischen Körperbereich oder Organ, z. B. intrakraniell, intraspinal, intraokulär, retroperitoneal, intraartikulär oder perikardial, oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom. Blutungen in einem kritischen Körperbereich oder Organ mussten mit einer symptomatischen klinischen Manifestation assoziiert sein, um als schwere Blutung eingestuft zu werden
- Blutungen, die zu einem Hämoglobin-Abfall von mindestens 20 g/l (1,24 mmol/l) führen oder eine Transfusion von mindestens 2 Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat erfordern

Tabelle 8 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 Dabigatran erhielten verglichen mit denjenigen die Warfarin erhielten.

Die Definition der schweren Blutung orientierte sich an den Empfehlungen der ISTH, wie bei RE-COVER und RE-COVER II beschrieben.

Tabelle 9: Blutungsereignisse in der Studie RE-SONATE zur Prävention von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE)

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

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

Tabelle 9 zeigt die Blutungsereignisse in der pivotalen Studie RE-SONATE zur Prävention von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE). Das Verhältnis 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 Dabigatran erhielten.

Die Definition der schweren Blutung orientierte sich an den Empfehlungen der ISTH, wie bei RE-COVER und RE-COVER II beschrieben.

### Myokardinfarkt

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

In der RE-LY-Studie war die jährliche Myokardinfarktrate für Dabigatranetexilat gegenüber Warfarin von 0,64 % (Warfarin) auf 0,82 % (110 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich) bzw. 0,81 % (150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich) erhöht (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

In der RE-SONATE Studie, in welcher Dabigatranetexilat mit Placebo verglichen wurde, betrug die Myokardinfarktrate 0,1 % bei Patienten unter Dabigatranetexilat und 0,2 % bei Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

### 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 ( $1,71 \pm 10\%$  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  $2,14 \pm 10\%$  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 Nachbehandlungsphase > 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

Bei Verdacht auf eine Überdosierung können Blutgerinnungstests helfen, das Blutungsrisiko zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine quantitative Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben, gegebenenfalls wiederholt durchgeführt, ermöglicht eine Vorhersage, zu welchem Zeitpunkt bestimmte Dabigatranspiegel erreicht sein werden (siehe Ab-

schnitt 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. Im Falle hämorrhagischer Komplikationen ist die Behandlung abzubrechen und die Blutungsquelle festzustellen. Da Dabigatran überwiegend renal ausgeschieden wird, ist eine ausreichende Diurese sicherzustellen. 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.

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).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika, direkter Thrombin-Hemmer, 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



# Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

Thrombin-Hemmer 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. Darüber hinaus hemmt Dabigatran sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation.

## Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

Der weit verbreitete aPTT-Test bietet eine grobe Abschätzung über das Ausmaß der Gerinnungshemmung unter Dabigatran. Der aPTT-Test weist jedoch eine eingeschränkte Sensitivität auf und ist im Hinblick auf eine präzise Quantifizierung der gerinnungshemmenden Wirkung, insbesondere bei hohen Plasmakonzentrationen von Dabigatran, nicht geeignet. Obwohl hohe aPTT-Werte mit Vorsicht interpretiert werden sollten, weist ein hoher aPTT-Wert darauf hin, dass ein Patient antikoaguliert ist.

In der Regel kann davon ausgegangen werden, dass diese Messungen der gerinnungshemmenden Aktivität entsprechende Dabigatranspiegel abbilden. Dies kann zur Beurteilung des Blutungsrisikos herangezogen werden. Das bedeutet, dass eine Überschreitung der 90. Perzentile der Dabigatran-Talspiegel (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 2).

## Primärprävention einer venösen Thromboembolie bei orthopädischen Eingriffen (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

Im Steady state (nach 3 Tagen) beträgt die mittlere maximale Dabigatran-Plasmakonzentration etwa 2 Stunden nach Gabe

von 220 mg Dabigatranetexilat 70,8 ng/ml (35,2 - 162 ng/ml im Bereich der 25. bis 75. Perzentile). Die am Ende des Dosierungsintervalls (24 Stunden nach einer 220 mg Dabigatran-Dosis) gemessene mittlere minimale Dabigatran-Plasmakonzentration beträgt 22,0 ng/ml (13,0 - 35,7 ng/ml im Bereich der 25. bis 75. Perzentile).

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

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

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

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

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

Im Steady state 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 3-fache, bezogen auf die beobachtete 90. Perzentile der ECT-Verlängerung auf 103 Sekunden,

- spiegelt ein aPTT-Verhältnis von mehr als dem 2-fachen 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.

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

Bei Patienten, deren TVT und LE mit 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt wurde, betrug das geometrische Mittel der Talspiegelkonzentration 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 2,3-fache, 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 1,8-fache des Ausgangswerts.

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

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Ethnische Zugehörigkeit

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

### Klinische Studien zur Prävention einer venösen Thromboembolie (VTE) nach Implantation von Endoprothesen in großen Gelenken

In 2 großen randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudien mit Dosisbestätigung erhielten Patienten, die sich einem elektiven größeren orthopädischen Eingriff (chirurgischer Knie- bzw. Hüftgelenkersatz) unterzogen, bei sichergestellter Hämostase innerhalb von 1 - 4 Stunden nach dem Eingriff 75 mg oder 110 mg Pradaxa sowie anschließend 150 mg oder 220 mg einmal täglich oder aber 40 mg Enoxaparin am Tag vor dem Eingriff sowie im Anschluss täglich. In der RE-MODEL-Studie (Kniegelenkersatz) erfolgte die Behandlung über 6 - 10 Tage, in der RE-NOVATE-Studie (Hüftgelenkersatz) über 28 - 35 Tage. Die Gesamtzahl der behandelten Patienten betrug 2.076 (Knie) bzw. 3.494 (Hüfte).

Primärer Endpunkt in beiden Studien war der kombinierte Endpunkt aus Gesamtzahl

Tabelle 10: Analyse schwerer VTE und VTE-bezogener Mortalität während der Behandlungsphase in den Studien RE-MODEL und RE-NOVATE zu orthopädischen Eingriffen

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

Tabelle 11: Analyse der Gesamtzahl der VTE-Ereignisse und Gesamtmortalität während der Behandlungsphase in den Studien RE-MODEL und RE-NOVATE zu orthopädischen Eingriffen

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

Tabelle 12: Anzahl schwerer Blutungen in der RE-MODEL- und der RE-NOVATE-Studie nach Behandlungsgruppe

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg einmal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg einmal täglich	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (Hüfte)			
Anzahl der Patienten N	1.146	1.163	1.154
Anzahl schwerer Blutungen N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (Knie)			
Anzahl der Patienten N	679	703	694
Anzahl schwerer Blutungen N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

der VTE-Ereignisse (einschließlich Pulmonalembolie, proximaler und distaler tiefer Venenthrombose, sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch, festgestellt mittels routinemäßig durchgeführter Phlebografie) und Mortalität jeglicher Ursache. Ein sekundärer Endpunkt, der als klinisch relevanter betrachtet wird, war der kombinierte Endpunkt aus schwerer VTE (einschließlich Pulmonalembolie und proximaler tiefer Venenthrombose, sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch, festgestellt mittels routinemäßig durchgeführter Phlebografie) und VTE-bezogener Mortalität.

Die Ergebnisse beider Studien zeigten, dass der antithrombotische Effekt von 220 mg und 150 mg Pradaxa im Vergleich zu Enoxaparin bezüglich Gesamtzahl der VTE-Ereignisse und Mortalität jeglicher Ursache statistisch nicht unterlegen war. Das Risiko einer schweren VTE und VTE-bezogenen Mortalität war für die 150 mg Dosis geringfügig höher als für Enoxaparin (Tabelle 10). Bessere Ergebnisse wurden für die 220 mg Dosis beobachtet: Das Risiko einer schweren VTE war geringfügig niedriger als für Enoxaparin (siehe Tabelle 10).

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

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

In der untersuchten Patientenpopulation von RE-MODEL und RE-NOVATE (5.539 behandelte Patienten) lagen folgende Begleiterkrankungen vor: Hypertonie 51 %, Diabetes und koronare Herzkrankheit je 9 %. Bei 20 % der Patienten war anamnestisch eine venöse Insuffizienz bekannt. Keine dieser Erkrankungen zeigte einen Einfluss auf die Wirkung von Dabigatran bezüglich VTE-Prävention oder Blutungsraten.

Die Daten für den Endpunkt „schwere VTE und VTE-bezogene Mortalität“ waren hinsichtlich des primären Wirksamkeits-Endpunktes homogen und sind in Tabelle 10 dargestellt.

Die Daten für die Endpunkte „Gesamtzahl der VTE-Ereignisse und Gesamtmortalität“ sind in Tabelle 11 dargestellt.

Die Daten für den Endpunkt „schwere Blutung“ sind in Tabelle 12 enthalten.

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 CHADS<sub>2</sub>-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 signi-

# Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

Tabelle 13: Erstes Auftreten von Schlaganfall oder systemischer Embolie (primärer Endpunkt) während der Studienphase in der RE-LY-Studie

	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Anzahl randomisierter Patienten	6.015	6.076	6.022
Schlaganfall und/oder systemische Embolie			
Inzidenz (%) *	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
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 14: Erstes Auftreten von ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen während der Studienphase in der RE-LY-Studie

	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Anzahl randomisierter Patienten	6.015	6.076	6.022
Schlaganfall			
Inzidenz (%) *	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
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 15: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität während der Studienphase in der RE-LY-Studie

	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Anzahl randomisierter Patienten	6.015	6.076	6.022
Gesamtmortalität			
Inzidenz (%) *	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
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

fikant 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 13-15 sind die Daten der wichtigsten Ergebnisse in der Gesamtpopulation aufgelistet.

In den Tabellen 16-18 auf Seite 15 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  $\geq 75$  Jahren. Die Thrombozytenfunktionshemmer Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel führen bei gleichzeitiger Anwendung mit Dabigatranetexilat oder mit Warfarin in etwa zu einer Verdoppelung der Rate schwerer Blutungen. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Behandlungseffekten und Patienten-Subgruppen hinsichtlich Nierenfunktion und CHADS<sub>2</sub>-Score.

Die RE-LY-ABLE Studie war 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-Studienvisite nicht dauerhaft abgebrochen hatten.

In RE-LY-ABLE eingeschlossene Patienten erhielten weiterhin doppelt-verblindete Dabigatranetexilat in der initial in der RE-LY-Studie zugewiesenen Dosierung über einen Zeitraum von bis zu 43 Monaten nach Beendigung der RE-LY Studie (Mittlere Gesamtbeobachtungszeit 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 Dabigatranetexilat-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-Si-



Tabelle 16: Risikoverhältnis und 95 %-Konfidenzintervall für Schlaganfall/systemische Embolie nach Patienten-Subgruppe

Endpunkt	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich vs. Warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich vs. Warfarin
Alter (Jahre)		
< 65	1,10 (0,64 - 1,87)	0,51 (0,26 - 0,98)
≥ 65 und < 75	0,86 (0,62 - 1,19)	0,67 (0,47 - 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66 - 1,17)	0,68 (0,50 - 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44 - 1,05)	0,67 (0,44 - 1,02)
CrCl (ml/min)		
≥ 30 und < 50	0,89 (0,61 - 1,31)	0,48 (0,31 - 0,76)
≥ 50 und < 80	0,91 (0,68 - 1,20)	0,65 (0,47 - 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51 - 1,28)	0,69 (0,43 - 1,12)

Tabelle 17: Risikoverhältnis und 95 %-Konfidenzintervall für schwere Blutungen nach Patienten-Subgruppe

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

Tabelle 18: Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte (VTE ist eine Kombination aus TVT und/oder LE) bis zum Ende der Nachbehandlungsphase für die gepoolten Studien RE-COVER und RE-COVER II

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Behandelte Patienten	2.553	2.554
Rezidivierende symptomatische VTE und VTE-assoziierte Mortalität	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Risikoverhältnis versus Warfarin (95 %iges Konfidenzintervall)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte		
Rezidivierende symptomatische VTE und Gesamtmortalität	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 %-Konfidenzintervall	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatische TVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 %-Konfidenzintervall	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatische LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 %-Konfidenzintervall	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE-assoziierte Mortalität	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 %-Konfidenzintervall	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Gesamtmortalität	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 %-Konfidenzintervall	1,49; 2,62	1,52; 2,66

cherheitsprofil von Dabigatranetexilat für beide untersuchten Dosen (110 mg zweimal täglich bzw. 150 mg zweimal täglich) bestätigt. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte unter einer Behandlung mit Dabigatranetexilat beobachtet. Die Rate an klinischen Ereignissen wie schweren Blutungen oder anderen Blutungsereignissen war in RE-LY-ABLE konsistent mit der in der RE-LY Studie beobachteten Rate.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Ethnische Zugehörigkeit (SPAF)

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit (TVT/LE-Therapie)

#### Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen (TVT/LE-Therapie)

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Replikationsstudien im Parallelgruppensdesign (RE-COVER und RE-COVER II) untersucht. In diesen Studien wurde Dabigatranetexilat (150 mg 2 × 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).

#### Ethnische Zugehörigkeit (TVT/LE-Therapie)

Bisher sind keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen kaukasischen, afroamerikanischen, hispanoamerikanischen, japa-

# Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

Tabelle 19: Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte (VTE ist eine Kombination aus TVT und/oder LE) bis zum Ende der Nachbehandlungsphase für die RE-MEDY-Studie

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Behandelte Patienten	1.430	1.426
Rezidivierende symptomatische VTE und VTE-assoziierte Mortalität	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Hazard Ratio versus Warfarin (95 %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 Wirksamkeitseindpunkte		
Rezidivierende symptomatische VTE und Gesamtmortalität	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 %-Konfidenzintervall	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatische TVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 %-Konfidenzintervall	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatische LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 %-Konfidenzintervall	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-assoziierte Mortalität	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 %-Konfidenzintervall	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Gesamtmortalität	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 %-Konfidenzintervall	0,69; 1,90	0,80; 2,07

nischen und chinesischen Patienten beobachtet worden.

## Kinder und Jugendliche (TVT/LE-Therapie)

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pradaxa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur TVT/LE-Therapie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 *Kinder und Jugendliche (TVT/LE)*).

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 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 1,60-fache, die ECT das 1,86-fache und die Hemoclot® TT (Anti-FIIa) das 1,36-fache betrugen. Die nach 72 Stunden gemessenen Plasmakonzentrationen von Dabigatran waren relativ niedrig, sie betrugen 32,9 ng/ml bis 97,2 ng/ml bei einer End-Dosierung zwischen 100 mg und 150 mg (dosisadjustiertes geometrisches Mittel der Dabigatran-Plasmagesamtkonzentration von 0,493 ng/ml/mg).

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit (TVT/LE-Prävention)

### 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 benötig-

ten; 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 × 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, siehe Tabelle 19).

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 20 Seite 17).

## Ethnische Zugehörigkeit (TVT/LE-Prävention)

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

## Kinder und Jugendliche (TVT/LE-Prävention)

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pradaxa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur TVT/LE-Prävention gewährt (siehe Ab-

Tabelle 20: Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (VTE ist eine Kombination aus TVT und/oder LE) bis zum Ende der Nachbehandlungsphase für die RE-SONATE-Studie

	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Placebo
Behandelte Patienten	681	662
Rezidivierende symptomatische VTE und assoziierte Mortalität	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Hazard Ratio versus Placebo (95 %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

schnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### 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).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung wird Dabigatranetexilat rasch und vollständig in Dabigatran, die aktive Form im Plasma, umgewandelt. Die Aufspaltung des Prodrugs Dabigatranetexilat durch Esterase-katalysierte Hydrolyse in den aktiven Wirkstoff Dabigatran stellt den vorherrschenden Stoffwechselvorgang dar. Die absolute Bioverfügbarkeit von

Dabigatran nach oraler Anwendung von 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.

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. Die Patienten sollten deshalb darauf hingewiesen werden, die Kapsel nicht zu öffnen und die Pellets alleine (z. B. verteilt über Nahrung oder in Getränken) einzunehmen (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.

$C_{max}$  und die AUC waren dosisproportional. 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 21).

### 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 wurde 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.

### 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 2,7-fache 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



# Pradaxa® 110 mg Hartkapseln

Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Tabelle 21: Halbwertszeit des Gesamt-Dabigatrans 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)

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 2,29-fache bzw. nach Einnahme um das 1,81-fache 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 1,8-fache bzw. das 3,6-fache 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 Alters-

effekt 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

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

## Ethnische Zugehörigkeit

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

## Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Dabigatran ist kein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein, jedoch dessen Prodrug Dabigatranetexilat. Daher wurde die gemeinsame Anwendung mit P-Glykoproteinhemmern (Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin, Chinidin, Dronedaron, Ticagrelor und Ketoconazol) sowie mit Induktoren (Rifampicin) untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

*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 5-fachen 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 - 10-fachen 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 4-fach 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

#### Kapselfüllung:

- Weinsäure
- Arabisches Gummi
- Hypromellose
- Dimeticon 350
- Talkum
- Hyprololose

#### Kapselhülle:

- Carrageenan
- Kaliumchlorid
- Titandioxid
- Indigocarmin (E 132)
- Gelborange S (E 110)
- Hypromellose

#### Schwarze Druckfarbe:

- Schellack
- 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 zu halten.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 10 × 1, 30 × 1 oder 60 × 1 Hartkapsel, Mehrfachpackungen mit 3 Packungen zu je 60 × 1 Hartkapsel (180 Hartkapseln), sowie Mehrfachpackungen mit 2 Packungen zu je 50 × 1 Hartkapsel (100 Hartkapseln) in perforierten Einzeldosen.

sen-Blisterpackungen aus Aluminium. Außerdem Faltschachteln mit 6 Blisterpackung-Folienstreifen (60 × 1) in perforierten weißen Einzeldosen-Blisterpackungen aus Aluminium.

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 ein einzelner Blister von der Blisterpackung an der perforierten Linie 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.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/442/005  
EU/1/08/442/006  
EU/1/08/442/007  
EU/1/08/442/008  
EU/1/08/442/014  
EU/1/08/442/015  
EU/1/08/442/018

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
18. März 2008  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Januar 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

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