

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pradaxa® 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatran-etexilat (als Mesilat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 2 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 2, gefüllt mit gelblichen Pellets. Auf der Kappe ist das Firmenlogo von Boehringer Ingelheim, auf dem Korpus „R75“ aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Primärprävention einer venösen Thromboembolie bei orthopädischen Eingriffen (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 eingeleitet 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 eingeleitet 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 einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg.

Die Behandlung sollte postoperativ innerhalb von 1 - 4 Stunden mit einer Kapsel zu 75 mg eingeleitet 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

- Für Kreatinin in µmol/l:
 $1,23 \times (140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ wenn weiblich})$
Serum-Kreatinin [µmol/l]

- Für Kreatinin in mg/dl:
 $(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Gewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ wenn weiblich})$
 $72 \times \text{Serum-Kreatinin [mg/dl]}$

Nierenfunktion (pVTEp-orthopädische Eingriffe)“]

- Patienten, die gleichzeitig Verapamil, Amiodaron oder Chinidin erhalten [siehe „Gleichzeitige Anwendung von Pradaxa und leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern 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, Dehydration 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. Die Formel lautet wie folgt:

Siehe oben

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-Glykoproteinhemmern (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 Komedikation), überprüft werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Beeinträchtigte Leberfunktion (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

Patienten mit Erhöhung der Leberenzymwerte 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 begrenzten klinischen Erfahrungen vor. Angesichts der verfügbaren klinischen und kinetischen Daten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2); eine engmaschige klinische Überwachung wird jedoch empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Geschlechtsspezifische Unterschiede (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.

Art der Anwendung (pVTEp-orthopädische Eingriffe)

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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beeinträchtigte Leberfunktion

Patienten mit Erhöhung der Leberenzym-Werte über das 2-fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs waren von den kontrollierten klinischen Prüfungen zur VTE-Prävention nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz 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.

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 ≥ 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).

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. 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 auf Seite 3 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 Messung 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 auf Seite 3 sind die im Tal Spiegel gemessenen Grenzwerte der Gerinnungstests aufgeführt, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1: Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können

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

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

Test (Talspiegelmessung)	
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-faches der oberen Norm]	keine Daten
aPTT [x-faches der oberen Norm]	$> 1,3$
INR	sollte nicht gemessen werden

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 Arzneimitteln 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-Glykoprotein-induktoren

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

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

Notfalloperationen oder dringende Eingriffe

Die Anwendung von Dabigatranetexilat sollte vorübergehend unterbrochen werden. Wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist, steht 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.

Elektive Operationen

Pradaxa sollte, wenn möglich, mindestens 24 Stunden vor einem invasiven oder chirurgischen Eingriff abgesetzt werden. Bei Patienten mit einem höheren Blutungsrisiko oder bei größeren Eingriffen, bei denen eine komplette Blutstillung erforderlich ist, kann es notwendig sein, die Anwendung von Pradaxa 2 - 4 Tage vor dem Eingriff zu beenden. 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 wiederholter Punktion und bei längerem Einsatz von Epiduralkathetern erhöht sein. Nach dem Entfernen eines Katheters sollte bis zur Einnahme der ersten Pradaxa-Dosis ein Abstand von mindestens 2 Stunden eingehalten werden. Bei diesen Patienten sind häufige Kontrollen auf neurologische Anzeichen und Symptome von Spinal- oder Epiduralhämatomen erforderlich.

Postoperative Phase

Die 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 wiederhergestellt wurde.

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder Patienten mit dem Risiko einer übermäßigen Exposition, insbesondere Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl

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)

Pradaxa® 75 mg Hartkapseln

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.

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).

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: In einer Phase-I-Studie mit jungen männlichen Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Dabigatranetexilat und Clopidogrel nicht zu einer weiteren Verlängerung der kapillären Blutungszeit gegenüber Clopidogrel als Monotherapie. Zudem blieben die Dabigatran-AUC_{τ,ss}- und C_{max,ss}-Werte sowie die Gerinnung als Maß für die Dabigatran-Wirkung bzw. die Hemmung der Thrombozytenaggregation als Maß für die Clopidogrel-Wirkung bei kombinierter Behandlung gegenüber den entsprechenden Monotherapien im Wesentlichen unverändert. Nach einer Initialdosis von jeweils 300 mg oder 600 mg Clopidogrel waren die Dabigatran-AUC_{τ,ss}- und C_{max,ss}-Werte um etwa 30–40 % erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure: Die Auswirkung der gleichzeitigen Anwendung von Dabigatranetexilat 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 Dabigatranetexilat 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 Dabigatranetexilat das Blutungsrisiko nicht erhöhen. Bei Daueranwendung von NSARs erhöhte sich das Blutungsrisiko sowohl bei Dabigatranetexilat 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 Dabigatranetexilat wurde nicht gesondert untersucht. Nach einer Umstellung von einer 3-tägigen Enoxaparin-Behandlung mit einmal täglich 40 mg s. c. war die Dabigatran-Exposition 24 Stunden nach der letzten Enoxaparin-Dosis geringfügig niedriger als nach Einnahme von Dabigatranetexilat allein (Einzeldosis von 220 mg). Nach Behandlung mit Dabigatran bei vorausgegangener Enoxaparin-Behandlung wurde eine höhere Anti-FXa/FIIa-Aktivität beobachtet als nach Behandlung mit Dabigatranetexilat allein. Dies wird auf die noch weiter wirkende Enoxaparin-Behandlung zurückgeführt und als nicht klinisch relevant eingestuft. Die Vorbehandlung mit Enoxaparin ergab keine signifikanten Veränderungen bei anderen im Zusammenhang mit Dabigatran durchgeführten Blutgerinnungstests.

Wechselwirkungen von Dabigatranetexilat und Stoffwechselprofil von Dabigatran

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

Wechselwirkungen mit Transportern

P-Glykoproteinhemmer

Dabigatranetexilat ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoproteinhemmern (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 Ab-

schnitt 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_{max}-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_{max}-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 Dabigatranetexilat und Dronedaron erhöhten sich die Gesamt AUC_{0–∞} und C_{max}-Werte von Dabigatran um etwa das 2,4-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 Mehrfachdosen von Dronedaron 2 Stunden nach Anwendung von Dabigatranetexilat erhöhten sich die AUC_{0–∞}-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_{max} 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 Dabigatranetexilat 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 Dabigatranetexilat 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. Dabigatranetexilat wurde zweimal täglich an drei aufeinander folgenden Tagen verabreicht; am dritten Tag entweder mit oder ohne Chinidin. Durch gleichzeitig verabreichtes Chinidin wurden die AUC_{τ,ss} und C_{max,ss} von Dabigatran um



Pradaxa® 75 mg Hartkapseln

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 Dabigatranetexilat 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 Dabigatranetexilat und Chinidin empfohlen, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, speziell bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion.

Verapamil: Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat (150 mg) und oralem Verapamil kommt es zu einer Erhöhung der C_{\max} und der AUC von Dabigatran. Das Ausmaß dieser Änderung hängt von der Anwendungsdauer und der Darreichungsform von Verapamil ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Der größte Anstieg der Dabigatran-Exposition wurde bei Anwendung der ersten Dosis einer schnell freisetzenen Formulierung von Verapamil 1 Stunde vor der Dabigatran-Einnahme beobachtet (Anstieg der C_{\max} um ca. 180 % und der AUC um ca. 150 %). Dieser Effekt ist weniger ausgeprägt bei Anwendung einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung (Erhöhung der C_{\max} um ca. 90 % und der AUC um ca. 70 %) oder bei Mehrfachgabe von Verapamil (Erhöhung der C_{\max} 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 Dabigatranetexilat 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). 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 abzu-

leiten 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_{τ,ss} 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_{τ,ss} 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_{τ,ss} 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 Cyclosporin. 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, Johannis-

kraut [*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® 75 mg Hartkapseln

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse/Bevorzugter Begriff	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Hämoglobin vermindert	Häufig
Anämie	Gelegentlich
Hämatokrit vermindert	Gelegentlich
Thrombozytopenie	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	
Arzneimittel-Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktion	Selten
Angioödem	Selten
Urtikaria	Selten
Hautausschlag	Selten
Pruritus	Selten
Bronchospasmus	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	
Intrakranielle Blutungen	Selten
Gefäßerkrankungen	
Hämatom	Gelegentlich
Wundblutung	Gelegentlich
Blutung	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nasenbluten	Gelegentlich
Hämoptyse	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Blutung	Gelegentlich
Rektale Blutung	Gelegentlich
Hämorrhoidale Blutung	Gelegentlich
Diarrhoe	Gelegentlich
Übelkeit	Gelegentlich
Erbrechen	Gelegentlich
Gastrointestinale Ulzera, einschließlich ösophagealer Ulzera	Selten
Gastroösophagitis	Selten
Gastroösophageale Refluxkrankheit	Selten
Bauchschmerzen	Selten
Dyspepsie	Selten
Dysphagie	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	
Abnorme Leberfunktion/Abnormer Leberfunktionstest	Häufig
ALT erhöht	Gelegentlich
AST erhöht	Gelegentlich
Leberenzyme erhöht	Gelegentlich
Hyperbilirubinämie	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Hautblutung	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Hämarthrose	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Urogenitale Blutung, einschließlich Hämaturie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Blutung an einer Injektionsstelle	Selten
Blutung an der Eintrittsstelle eines Katheters	Selten
Blutige Absonderung	Selten

Fortsetzung auf Seite 7

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.

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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Blutungen, die bei etwa 14 % der Patienten auftraten; die Häufigkeit von schweren Blutungen (einschließlich Blutungen an der Wundstelle) ist geringer als 2 %.

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 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).



Fortsetzung Tabelle 4

Systemorganklasse/Bevorzugter Begriff	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Traumatische Blutung	Gelegentlich
Hämatom, postoperativ	Gelegentlich
Blutung, postoperativ	Gelegentlich
Absonderung, postoperativ	Gelegentlich
Wundsekretion	Gelegentlich
Blutung am Inzisionsort	Selten
Anämie, postoperativ	Selten
Chirurgische und medizinische Eingriffe	
Wunddrainage	Selten
Drainage, postoperativ	Selten

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

	Dabigatranetexilat 150 mg N (%)	Dabigatranetexilat 220 mg 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)

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 ≥ 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz,

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Bei übermäßiger Gerinnungshemmung muss die Behandlung mit Pradaxa unter Umständen unterbrochen werden. Im Falle hämorrhagischer Komplikationen ist die Behandlung abbrechen 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 experimen-

telles 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 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 fibrinogengebundenes 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).

Pradaxa® 75 mg Hartkapseln

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).

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 Abschnitte 4.4 und 4.9),
- betrug die 90. Perzentile des im Talspiegel gemessenen aPTT-Wertes (20 - 28 Stun-

den 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.

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 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 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 routine-

mäßig 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 6). Bessere Ergebnisse wurden für die 220 mg Dosis beobachtet: Das Risiko einer schweren VTE war geringfügig niedriger als für Enoxaparin (Tabelle 6).

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 6 dargestellt.

Die Daten für die Endpunkte „Gesamtzahl der VTE-Ereignisse und Gesamtmortalität“ sind in Tabelle 7 auf Seite 9 dargestellt.

Die Daten für den Endpunkt „schwere Blutung“ sind in Tabelle 8 auf Seite 9 enthalten.

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).

Tabelle 6: 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	Dabigatranetexilat 150 mg	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 7: 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	Dabigatranetexilat 150 mg	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 8: Anzahl schwerer Blutungen in der RE-MODEL- und der RE-NOVATE-Studie nach Behandlungsgruppe

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg	Dabigatranetexilat 150 mg	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)

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 Paresis 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 Unver-

sehrtheit 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 9 auf Seite 10).

Biotransformation

Metabolismus und Ausscheidung von Dabigatran wurden nach einmaliger intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Dabigatran bei gesunden männlichen Probanden untersucht. Nach intravenöser Gabe wurde die von Dabigatran ausgehende Radioaktivität hauptsächlich über den Urin eliminiert (85 %). Insgesamt 6 % der gegebenen Dosis wurden über die Faeces ausgeschieden. Die Rückgewinnungsrate der Gesamtradioaktivität betrug 168 Stunden nach Gabe 88 - 94 % der gegebenen Dosis.

Durch Konjugation entstehen aus Dabigatran pharmakologisch wirksame Acylglucuronide. Es liegen vier Positionsisomere (und zwar 1-O-, 2-O-, 3-O- und 4-O-Acylglucuronid) vor, von denen jedes weniger als 10 % des Gesamtdabigatrans im Plasma ausmacht. Spuren anderer Metaboliten waren lediglich bei Verwendung hoch empfindlicher Analysemethoden nachweisbar. Dabigatran wird hauptsächlich in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden. Die Rate entspricht mit ca. 100 ml/min der glomerulären Filtrationsrate.

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 Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Pradaxa® 75 mg Hartkapseln

Tabelle 9: 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.

Ältere Patienten

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

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

Körpergewicht

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

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Wirkstoffexposition war bei weiblichen Patienten in den Studien zur Primärprävention von VTE etwa 40 - 50 % höher. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Ethnische Zugehörigkeit

Hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Dabigatran wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen kaukasischen, afroamerikanischen, hispa-

noamerikanischen, 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
- Hyprolöse

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 halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 10 × 1, 30 × 1 oder 60 × 1 Hartkapsel in perforierten Einzeldosen-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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

**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