

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pradaxa® 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile:

Jede Hartkapsel enthält 4 Mikrogramm Gelborange S (E 110).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %
- Symptomatische Herzinsuffizienz, \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2
- Alter \geq 75 Jahre
- Alter \geq 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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 umgestellt werden können.

Ältere Personen

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 Patienten-Gruppe mit einer Tagesdosis von 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, behandelt werden.

Patienten mit Blutungsrisiko

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 5.1 und 5.2) sollten klinisch engmaschig überwacht werden (Kontrolle auf Anzeichen für eine Blutung oder Anämie). Die Entscheidung für eine Dosisanpassung nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung für den einzelnen Patienten liegt im Ermessen des Arztes. 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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 30 ml/min) ist eine Behandlung mit Pradaxa kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Gleichzeitige Anwendung von Pradaxa und starken P-Glykoproteinhemmern (Amiodaron, Chinidin oder Verapamil)

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran-etexilat 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

Angesichts 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 Körperge-

wicht < 50 kg empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Geschlechtsspezifische Unterschiede

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

Beeinträchtigte Leberfunktion

Patienten mit Erhöhung der Leberenzym-Werte über das 2fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs waren von der Studie zur Untersuchung der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Vorhofflimmern 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).

Umstellung

Von Pradaxa auf ein parenterales Antikoagulans

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

Von einem parenteralen Antikoagulans auf Pradaxa

Dabigatran-etexilat sollte 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 gegeben werden (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

Von Vitamin-K-Antagonisten auf Pradaxa

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

Kardioversion

Dabigatran-etexilat kann bei Patienten im Rahmen einer Kardioversion weiter angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

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

Pradaxa wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Vergessene Einnahme

Eine vergessene Dabigatran-etexilat-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

Pradaxa sollte unzerkaut mit Wasser zu oder unabhängig von den Mahlzeiten geschluckt werden.

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 sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min)
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen
- Spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase
- Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt
- Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beeinträchtigte Leberfunktion

Patienten mit Erhöhung der Leberenzymwerte über das 2fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs waren von der Studie zur Untersuchung der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Vorhofflimmern ausgeschlossen. Bei dieser Patientengruppe gibt es keine Therapieerfahrungen. Die Anwendung von Pradaxa bei dieser Patientengruppe wird daher nicht empfohlen.

Blutungsrisiko

Wie alle Antikoagulanzen ist Dabigatranetexilat bei erhöhtem Blutungsrisiko mit Vorsicht anzuwenden. Blutungen können während der Behandlung mit Dabigatran überall auftreten. Im Falle eines unerklärlichen Abfalls des Hämoglobin- und/oder Hämatokritwertes oder des Blutdrucks sollte nach einer Blutungsstelle gesucht werden.

Faktoren wie eine beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min), ein Alter ≥ 75 Jahren, ein niedriges Körpergewicht < 50 kg oder eine gleichzeitige Behandlung mit starken P-Glykoproteinhemmern (z. B. Amiodaron, Chinidin oder Verapamil) gehen mit einem erhöhten Dabigatran-Plasmaspiegel einher (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2).

Dabigatran war mit einer höheren Rate an schweren gastrointestinalen Blutungen assoziiert, welche bei 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich statistisch signifikant war. Dieses erhöhte Risiko trat bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre auf. Die Anwendung von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), sowie eine Ösophagitis, Gastritis oder gastro-ösophageale Reflux-Erkrankung, die eine Be-

Tabelle 1: Übersicht über 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 Geringfügige Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Niedriges Körpergewicht (< 50 kg)
Pharmakodynamische Wechselwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure • NSAR • Clopidogrel
Erkrankungen/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen • Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte • Akute gastrointestinale Ulzera • Kürzlich aufgetretene gastrointestinale Blutung • Kürzlich durchgeführte Biopsie oder kürzlich aufgetretenes schweres Trauma • Kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutung • Chirurgischer Eingriff an Hirn, Rückenmark oder Augen • Bakterielle Endokarditis

handlung mit Protonenpumpenhemmern oder Histamin-H₂-Blockern erfordern, erhöhen das Risiko für gastrointestinale Blutungen. Bei diesen Patienten ist eine Tagesdosis von 220 mg Dabigatran, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, zu erwägen (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung eines Protonenpumpenhemmers kann zur Vermeidung von gastrointestinalen Blutungen erwogen werden.

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 (siehe oben) enthält eine Übersicht über Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können.

Die Messung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung kann dazu beitragen, eine übermäßige Dabigatran-Exposition bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren zu vermeiden.

Der Test zur Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist weit verbreitet und ermöglicht eine annähernde Abschätzung der unter Dabigatran erzielten Gerinnungshemmung. Bei Patienten mit Blutungen oder mit einem Blutungsrisiko ist unter Umständen der aPTT-Test zur Bestimmung einer überschießenden Gerinnungshemmung hilfreich. Allerdings ist die Sensitivität des aPTT-Tests eingeschränkt und insbesondere bei hohen Dabigatran-Plasmaspiegeln für die präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ungeeignet. Hohe aPTT-Werte sind mit Vorsicht zu interpretieren.

Falls erforderlich, sollten andere quantitative Tests mit höherer Sensitivität, wie die Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben, durchgeführt werden (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 Wirkstoffen und Pradaxa sollte unterbleiben oder mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen mit P-Glykoproteininduktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoproteininduktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin oder Phenytoin) ist ein veringertes 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.

Präoperative Phase

Tabelle 2 auf Seite 3 fasst die Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen zusammen.

Sofern ein akuter Eingriff erforderlich wird, sollte Dabigatranetexilat vorübergehend abgesetzt werden. Ein Eingriff sollte nach Möglichkeit bis mindestens 12 Stunden nach der letzten Dosis verschoben werden. Falls der Eingriff nicht verschoben werden kann, besteht möglicherweise ein erhöhtes Blu-

Tabelle 2: Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen

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

tungsrisiko. Dieses Blutungsrisiko ist gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abzuwägen.

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.

Patienten mit erhöhtem postoperativem Blutungsrisiko

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). Nach Erreichen einer vollständigen Hämostase kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

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.

Myokardinfarkt

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 Herzkrankung, 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.

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

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel mit Pradaxa ist nicht untersucht worden und könnte das Blutungsrisiko erhöhen: unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine und Heparinderivate (Fondaparinux, Desirudin), thrombolytische Wirkstoffe, GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, Ticlopidin, Prasugrel, Dextran, Sulfipyrazon, Rivaroxaban und Vitamin-K-Antagonisten (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 Abschnitte 4.2 und 4.4).

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_{t,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_{t,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).

Anhand der Daten aus der Phase-III-Studie RE-LY (siehe Abschnitt 5.1) wurde festgestellt, dass die gleichzeitige Anwendung

von Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel und Dabigatranetexilat in Dosierungen von 110 mg oder 150 mg zweimal täglich das Risiko von schweren Blutungen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). Eine erhöhte Blutungsrate wurde auch bei gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel und Warfarin festgestellt.

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 in der RE-LY-Studie erhöhte sich das Blutungsrisiko sowohl bei Dabigatran 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 starken P-Glykoproteinhemmern (z. B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol und Clarithromycin) 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 systemische Anwendung von Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anderen starken P-Glykoproteinhemmern (z. B. Amiodaron, Chinidin oder Verapamil) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ketoconazol: Nach einer Einzeldosis von 400 mg Ketoconazol waren die Gesamt-AUC- und C_{max} -Werte von Dabigatran um 138 % bzw. um 135 % erhöht. Nach mehrfacher 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).

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). 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 1000 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_{ss} und $C_{max,ss}$ von Dabigatran um durchschnittlich 53 % bzw. 56 % erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). 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 freisetzenden 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 verzög-

erter 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 %).

Wenn Patienten 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.

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, Tacrolimus und Ciclosporin; diese Arzneimittel sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für Posaconazol sind weder klinische noch *in-vitro*-Daten verfügbar; eine gleichzeitige Anwendung mit Pradaxa wird daher nicht empfohlen. Für Dronedaron sind nur unzureichende klinische Daten verfügbar; eine gleichzeitige Anwendung mit Pradaxa wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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.

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

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Pradaxa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Frauen in gebärfähigem Alter sollten während der Behandlung mit Dabigatranetexilat eine Schwangerschaft vermeiden. Pradaxa sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

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

Fertilität

Es sind keine Daten für den Menschen verfügbar.

Im Tierversuch wurde bei 70 mg/kg (5fach höhere Plasmaexposition als bei Patienten) eine Wirkung auf die weibliche Fertilität in Form einer Abnahme der Implantationen und eines Anstiegs der Präimplantationsverluste beobachtet. Andere Wirkungen auf die weibliche Fertilität wurden nicht festgestellt. Auf die männliche Fertilität gab es keine Auswirkung. Bei Verabreichung maternal toxischer Dosen (entsprechend dem 5–10fachen der Plasmaexposition bei Patienten) wurde bei Ratten und Kaninchen eine Verminderung des fetalen Körpergewichts und der embryofetalen Lebensfähig-

keit, einhergehend mit einem Anstieg fetaler Missbildungen, beobachtet. In der Prä- und Postnatalstudie wurde bei maternal toxischen Dosen (4fach höhere Plasmaexposition als bei Patienten) eine Zunahme der fetalen Mortalität festgestellt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

In der pivotalen Studie zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern wurden insgesamt 12.091 Patienten randomisiert 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.

Insgesamt traten bei 22 % der zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie behandelten Patienten mit Vorhofflimmern (Langzeitbehandlung bis zu 3 Jahre) Nebenwirkungen auf.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Blutungen, die bei etwa 16,5 % der zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie behandelten Patienten mit Vorhofflimmern auftraten.

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.

Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt die Nebenwirkungen aus den klinischen Studien zur Prävention von thromboembolischem Schlaganfall und systemischer Embolie bei Vorhofflimmern. Die Nebenwirkungen 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).

Blutungen

Tabelle 4 auf Seite 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 ≥ 20 g/l einhergingen, oder die eine Transfusion von mindestens 2 Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat erforderten. Symptomatische Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ: intraokulär, intrakraniell, intraspinal oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, retroperitoneale Blu-

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorganklasse/Bevorzugter Begriff	Schlaganfall- und Embolie-Prävention bei Vorhofflimmern	
	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich
Anzahl behandelter Patienten	5.983	6.059
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	Häufig	Häufig
Hämoglobin vermindert	Gelegentlich	Gelegentlich
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich
Hämatokrit vermindert	Selten	Selten
Erkrankungen des Immunsystems		
Arzneimittel-Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Gelegentlich
Hautausschlag	Gelegentlich	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich
Urtikaria	Selten	Selten
Bronchospasmus	Häufigkeit nicht bekannt	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems		
Intrakranielle Blutungen	Gelegentlich	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen		
Hämatom	Gelegentlich	Gelegentlich
Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Nasenbluten	Häufig	Häufig
Hämoptyse	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig
Bauchschmerzen	Häufig	Häufig
Diarrhoe	Häufig	Häufig
Dyspepsie	Häufig	Häufig
Übelkeit	Häufig	Häufig
Rektale Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich
Hämorrhoidale Blutung	Gelegentlich	Gelegentlich
Gastrointestinale Ulzera	Gelegentlich	Gelegentlich
Gastroösophagitis	Gelegentlich	Gelegentlich
Gastroösophageale Refluxkrankheit	Gelegentlich	Gelegentlich
Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich
Dysphagie	Gelegentlich	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen		
ALT erhöht	Gelegentlich	Gelegentlich
AST erhöht	Gelegentlich	Gelegentlich
Abnorme Leberfunktion/Abnormer Leberfunktionstest	Gelegentlich	Gelegentlich
Leberenzyme erhöht	Selten	Selten
Hyperbilirubinämie	Selten	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautblutung	Gelegentlich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Hämarthrose	Selten	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Urogenitale Blutung	Gelegentlich	Häufig
Hämaturie	Gelegentlich	Gelegentlich

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Systemorganklasse/Bevorzugter Begriff	Schlaganfall- und Embolie-Prävention bei Vorhofflimmern	
	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Blutung an einer Injektionsstelle	Selten	Selten
Blutung an der Eintrittsstelle eines Katheters	Selten	Selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Blutung am Inzisionsort	Selten	Selten

Tabelle 4: Blutungsereignisse

	Dabigatranetexilat 110 mg zweimal täglich	Dabigatranetexilat 150 mg zweimal täglich	Warfarin
Anzahl randomisierter Patienten	6.015	6.076	6.022
Schwere Blutungen	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Intrakranielle Blutungen	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Gastrointestinale Blutungen	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Tödliche Blutungen	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Leichte Blutungen	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Blutungen insgesamt	1.754 (14,74 %)	1.993 (16,56 %)	2.166 (18,37 %)

tion, 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 ≥ 50 g/l; Transfusion von mindestens 4 Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat; Blutung mit Blutdruckabfall, der die intravenöse Gabe inotroper Substanzen 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 0,80 [$p = 0,0026$]). Für Patienten, die randomisiert mit 150 mg Dabigatranetexilat zweimal täglich behandelt wurden, ergab sich ein signifikant höheres Risiko gastrointestinaler Blutungen gegenüber Warfarin (Risikoverhältnis 1,47 [$p = 0,0008$]). Diese Wirkung wurde vorwiegend bei Patienten ≥ 75 Jahren beobachtet.

Der klinische Nutzen von Dabigatran in Bezug auf Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie sowie das geringere Risiko für intrakranielle Blutungen gegenüber Warfarin bleibt über einzelne Patienten-Subgruppen hinweg erhalten (z. B. beinträchtigte Nierenfunktion, Alter, gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenaggre-

gationshemmern 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.

Myokardinfarkt

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).

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 Dabigatran Spiegel 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. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Dabigatran. Im Falle hämorrhagischer Komplikationen ist die Behandlung abzubrechen und die Blutungsquelle festzustellen. Da Dabigatran überwiegend renal ausgeschieden wird, ist

eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Eine geeignete unterstützende Behandlung, z. B. chirurgische Hämostase oder Plasmavolumenersatz, sollte nach dem Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet werden.

Aufgrund der geringen Plasmabindung ist Dabigatran dialysefähig; es liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor, die den Nutzen dieses Ansatzes in klinischen Prüfungen zeigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkter Thrombin-Hemmer, ATC-Code: B01AE 07

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 fibrin gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation.

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.

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 quantitativer Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben zeigte sich, dass das Blutungsrisiko erhöht ist, wenn der Dabigatran-Plasmatspiegel nach einer Dabigatran-Dosis von 150 mg zweimal täglich (10–16 Stunden nach der vorhergehenden Dosis) über 200 ng/ml liegt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

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, randomi-

sierten Parallelgruppen-Studie mit zwei verblindeten Dosierungen von Dabigatranetexilat (110 mg bzw. 150 mg zweimal täglich) gegenüber offen gegebenem Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern mit mäßigem bis hohem Risiko für Schlaganfall und systemische Embolie. Das primäre Ziel dieser Studie war festzustellen, ob Dabigatranetexilat hinsichtlich der Verringerung des kombinierten Endpunktes Schlaganfall und systemische Embolie gegenüber Warfarin nicht unterlegen ist. Ebenso wurde die statistische Überlegenheit analysiert.

In der RE-LY-Studie wurden insgesamt 18.113 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 71,5 Jahren und einem mittleren CHADS₂-Score von 2,1 randomisiert. 64 % der Patienten waren männlichen Geschlechts; 70 % waren kaukasischer und 16 % asiatischer Zugehörigkeit. Bei Patienten, die randomisiert Warfarin erhielten, betrug die Zeit im therapeutischen Bereich (INR 2–3) im Durchschnitt 64,4 % (median 67 %).

Die RE-LY-Studie hat gezeigt, dass Dabigatranetexilat bei einer Dosis von 110 mg zweimal täglich hinsichtlich der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit Vorhofflimmern Warfarin nicht unterlegen ist, wobei das Risiko für intrakranielle Blutungen, Blutungen insgesamt und schwere Blutungen verringert ist. Die Dosis von 150 mg zweimal täglich vermindert das Risiko für ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, vaskulären Tod, intrakranielle Blutungen und Blutungen insgesamt signifikant gegenüber Warfarin. Die Anzahl an schweren Blutungen war bei dieser Dosierung mit Warfarin vergleichbar.

Die Myokardinfarktrate war unter Dabigatranetexilat (110 mg zweimal täglich bzw. 150 mg zweimal täglich) gegenüber Warfarin leicht erhöht (Risikoverhältnis 1,29; p = 0,0929 bzw. Risikoverhältnis 1,27; p = 0,1240).

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

In den Tabellen 5–7 sind die Daten der wichtigsten Ergebnisse in der Gesamtpopulation aufgelistet.

In den Tabellen 8–9 auf Seite 8 sind die Ergebnisse des primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunktes in relevanten Patienten-Subgruppen aufgelistet.

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

In Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt „schwere Blutungen“ ergab sich ein Zusammenhang zwischen Behandlungseffekt und Alter. Das relative Blutungsrisiko für Dabigatran gegenüber Warfarin erhöhte sich mit dem Alter. Am höchsten war das relative Risiko bei Patienten ≥75 Jahren. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwi-

Tabelle 5: 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)	134 (1,11)	202 (1,71)
Risikoverhältnis zu Warfarin (95 %-Konfidenzintervall)	0,90 (0,74 – 1,10)	0,65 (0,52 – 0,81)	
p-Wert für Überlegenheit	0,2943	0,0001	

* % bezieht sich auf die jährliche Ereignisrate

Tabelle 6: 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)	122 (1,01)	186 (1,58)
Risikoverhältnis vs. Warfarin (95 %-Konfidenzintervall)	0,91 (0,74 – 1,12)	0,64 (0,51 – 0,81)	
p-Wert	0,3828	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)	103 (0,86)	134 (1,14)
Risikoverhältnis vs. Warfarin (95 %-Konfidenzintervall)	1,13 (0,89 – 1,42)	0,75 (0,58 – 0,97)	
p-Wert	0,3139	0,0296	
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	<0,001	<0,001	

* % bezieht sich auf die jährliche Ereignisrate

Tabelle 7: 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

Tabelle 8: 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	0,87 (0,62 – 1,20)	0,68 (0,47 – 0,96)
≥ 75	0,88 (0,66 – 1,17)	0,67 (0,49 – 0,90)
≥ 80	0,68 (0,44 – 1,05)	0,65 (0,43 – 1,00)
CrCl (ml/min)		
≥ 30 und < 50	0,89 (0,61 – 1,31)	0,47 (0,30 – 0,74)
≥ 50 und < 80	0,91 (0,68 – 1,20)	0,65 (0,47 – 0,88)
≥ 80	0,83 (0,52 – 1,32)	0,71 (0,44 – 1,15)

Tabelle 9: 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	0,33 (0,19 – 0,59)	0,36 (0,21 – 0,62)
≥ 65 und < 75	0,70 (0,56 – 0,89)	0,80 (0,64 – 1,00)
≥ 75	1,01 (0,83 – 1,23)	1,18 (0,98 – 1,43)
≥ 80	1,12 (0,84 – 1,49)	1,35 (1,03 – 1,77)
CrCl (ml/min)		
≥ 30 und < 50	1,00 (0,77 – 1,29)	0,94 (0,72 – 1,21)
≥ 50 und < 80	0,76 (0,61 – 0,93)	0,89 (0,73 – 1,08)
≥ 80	0,59 (0,43 – 0,82)	0,84 (0,62 – 1,13)

schen Behandlungseffekten und Patienten-Subgruppen hinsichtlich Nierenfunktion und CHADS₂-Score.

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.

Ethnische Zugehörigkeit

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

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 maximalen 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 um 75 % 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 10 auf Seite 9).

Metabolismus und Elimination

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 2,7fache verglichen mit der Exposition bei Probanden ohne Niereninsuffizienz.

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

Tabelle 10: 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)

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

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).

Leberinsuffizienz

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

Körpergewicht

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

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Bei weiblichen Patienten mit Vorhofflimmern waren der Talspiegel und der Spiegel nach Einnahme durchschnittlich 30 % höher. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Zugehörigkeit

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Dabigatran ist kein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein, jedoch dessen Prodrug Dabigatranetexilat. Daher wurde

die gemeinsame Anwendung mit P-Glykoproteinhemmern (Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin, Chinidin 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 5fachen der Plasmaexposition bei Patienten) wurde eine Wirkung auf die weibliche Fertilität in Form einer Abnahme der Implantationen und eines Anstiegs der Präimplantationsverluste beobachtet. Bei Gabe maternaltoxischer Dosen (entsprechend dem 5 bis 10fachen der Plasmaexposition bei Patienten) an Ratten und Kaninchen war eine Verminderung des Körpergewichts und der Lebensfähigkeit der Föten, einhergehend mit einem Anstieg fötaler Missbildungen, zu verzeichnen. In der Prä-/Postnatalstudie wurde bei maternaltoxischen Dosen (entsprechend einer 4fach höheren Plasmaexposition, als sie bei Patienten zu beobachten ist) eine Zunahme der fötalen 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung:

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

Kapselhülle:

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

Schwarze Druckfarbe:

- Schellack
- Butan-1-ol
- 2-Propanol

- Ethanol vergällt (mit Aceton, Methanol und Acetylacetat)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Gereinigtes Wasser
- Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung und Flasche: 2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Flasche ist das Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen 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 1, 3 oder 6 Blisterpackung-Folienstreifen (10 × 1,30 × 1,60 × 1), sowie Mehrfachpackungen mit 3 Packungen zu je 60 × 1 Hartkapsel (180 Hartkapseln) in perforierten Einzeldosen-Blisterpackungen aus Aluminium. Die Blisterpackungen bestehen aus einer Produkt-berührenden Deckfolie aus Aluminium, beschichtet mit Polyvinylchlorid-polyvinylacetat-copolymer-acrylat (PVCA-acrylat), und einer Produkt-berührenden Bodenfolie aus Aluminium mit Polyvinylchlorid (PVC).

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:

- Um die Hartkapseln zu entnehmen, sollte die rückseitige Folie von der Blisterpackung abgezogen 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.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Pradaxa[®] 150 mg Hartkapseln

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

1. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

August 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin