



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/47517/2015  
EMA/H/C/000829

## Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

---

# Pradaxa

## Dabigatranetexilat

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Pradaxa. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Pradaxa zu gelangen.

### Was ist Pradaxa?

Pradaxa ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Dabigatranetexilat enthält. Es ist als Kapseln (75 mg, 110 mg und 150 mg) erhältlich.

### Wofür wird Pradaxa angewendet?

Pradaxa wird angewendet:

- zur Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln in den Venen bei Erwachsenen, bei denen eine Operation zum Einsetzen eines neuen Hüft- oder Kniegelenks durchgeführt worden ist;
- zur Vorbeugung von Schlaganfällen und der Bildung von Blutgerinnseln bei Erwachsenen, die unter einer Herzrhythmusstörung, dem sogenannten „nicht valvulären Vorhofflimmern“, leiden und bei denen man von einem Schlaganfallrisiko ausgeht;
- zur Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT, Blutgerinnsel in einer tiefen Vene, üblicherweise im Bein) und Lungenembolie (Blutgerinnsel in den Blutgefäßen, die die Lunge versorgen) sowie zur Vorbeugung des Wiederauftretens dieser Erkrankungen bei Erwachsenen.

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

### Wie wird Pradaxa angewendet?

Die Kapseln sind unzerkaut mit Wasser zu schlucken. Bei Patienten, die sich einer Operation zum Einsetzen eines neuen Hüft- oder Kniegelenks unterzogen haben, sollte die Behandlung mit Pradaxa



mit einer Kapsel zu 110 mg begonnen werden, die eine bis vier Stunden nach Ende der Operation eingenommen wird. Die Behandlung wird mit 220 mg einmal täglich (als zwei Kapseln zu 110 mg) für 28 bis 35 Tage nach einem Hüftgelenkersatz bzw. für 10 Tage nach einem Kniegelenkersatz fortgesetzt.

Bei Patienten, die noch aus der Operationswunde bluten, ist der Beginn der Behandlung auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Wenn die Behandlung nicht am Tag der Operation eingeleitet wird, sollte sie mit 220 mg einmal täglich (als zwei Kapseln zu 110 mg) begonnen werden. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten über 75 Jahre und bei Patienten, die außerdem Amiodaron, Chinidin oder Verapamil einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen), wird eine niedrigere Dosis angewendet.

Zur Vorbeugung von Schlaganfällen und Blutgerinnseln bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern wird Pradaxa als eine Kapsel zu 150 mg zweimal täglich eingenommen und sollte langfristig angewendet werden.

Zur Behandlung und Vorbeugung von TVT und Lungenembolie wird Pradaxa nach einer mindestens fünftägigen Behandlung mit einem injizierbaren Gerinnungshemmer als eine Kapsel zu 150 mg zweimal täglich eingenommen.

Sowohl zur Vorbeugung von Schlaganfällen und Blutgerinnseln bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern als auch zur Behandlung und Vorbeugung von TVT und Lungenembolie sollte bei Patienten ab einem Alter von 80 Jahren und Patienten, die außerdem Verapamil einnehmen, eine niedrigere Dosis angewendet werden.

Alle Patienten, bei denen man von einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeht, sind sorgfältig zu überwachen, und die Dosis von Pradaxa ist nach ärztlichem Ermessen zu verringern.

Bei allen Patienten sollte auch die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung überprüft werden, um Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion ausschließen zu können. Die Nierenfunktion sollte während der Behandlung erneut überprüft werden, wenn eine diesbezügliche Verschlechterung vermutet wird. Wenn Pradaxa bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern über längere Zeiträume oder bei Patienten mit TVT bzw. Lungenembolie angewendet wird, sollte die Nierenfunktion mindestens einmal pro Jahr überprüft werden, sofern die Nierenfunktion leicht oder mäßig eingeschränkt oder der Patient über 75 Jahre alt ist.

Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entnehmen (ebenfalls Teil des EPAR).

## **Wie wirkt Pradaxa?**

Patienten, bei denen eine Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation durchgeführt wird, sind einem hohen Risiko für eine Bildung von Blutgerinnseln in den Beinvenen ausgesetzt. Diese Gerinnsel, die eine tiefe Venenthrombose (TVT) einschließen, können gefährlich sein, wenn sie in einen anderen Teil des Körpers, beispielsweise in die Lunge, wandern. Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern besteht das Risiko für eine Bildung von Blutgerinnseln, die in das Gehirn wandern und einen Schlaganfall verursachen können.

Der Wirkstoff in Pradaxa, Dabigatranetexilat, ist eine Vorstufe (Prodrug) von Dabigatran, d. h. er wird im Körper in Dabigatran umgewandelt. Dabigatran ist ein Antikoagulans, was bedeutet, dass es die Blutgerinnung verhindert. Es blockiert eine Substanz namens Thrombin, die für den Vorgang der Blutgerinnung wesentlich ist.

## Wie wurde Pradaxa untersucht?

Im Rahmen von zwei Hauptstudien wurde Pradaxa (entweder 220 mg oder 150 mg täglich) mit Enoxaparin (einem anderen Antikoagulans) bei Patienten verglichen, die sich einer Operation zum Einsetzen eines neuen Hüft- oder Kniegelenks unterzogen hatten. An der ersten Studie nahmen insgesamt 2 101 Patienten nach einer Kniegelenkersatzoperation und an der zweiten Studie insgesamt 3 494 Patienten nach einer Hüftgelenkersatzoperation teil. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war in beiden Studien die Anzahl der Patienten, bei denen sich Blutgerinnsel in den Venen bildeten oder die während des Behandlungszeitraums aus irgendeinem Grund verstarben. In den meisten Fällen wurde mittels Bildgebungsuntersuchungen der Venen oder bei der Suche nach Anzeichen für Blutgerinnsel in der Lunge ein Blutgerinnsel festgestellt.

In einer dritten Hauptstudie wurde Pradaxa (110 mg und 150 mg zweimal täglich) mit Warfarin (einem anderen Antikoagulans) bei etwa 18 000 erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern verglichen, bei denen man von einem Schlaganfallrisiko ausging. Die Patienten wurden über ein bis drei Jahre behandelt, und der Hauptindikator für die Wirksamkeit basierte auf dem Anteil der Patienten, bei denen es in jedem Jahr zu einem Schlaganfall kam oder ein Blutgerinnsel Blutgefäße in anderen Körperregionen blockierte.

In zwei Hauptstudien mit über 5 100 erwachsenen Patienten, die Symptome von TVT oder Lungenembolie zeigten und ursprünglich mit einem injizierbaren Antikoagulans behandelt worden waren, wurde Pradaxa mit Warfarin verglichen. Gegenstand zweier weiterer Studien war die Vorbeugung von venöser Thromboembolie oder Lungenembolie bei etwa 4 200 erwachsenen Patienten, die Symptome wiederkehrender Blutgerinnsel zeigten und über einen längeren Zeitraum mit Antikoagulanzen behandelt wurden. In einer dieser Präventionsstudien wurde Pradaxa mit Warfarin verglichen, in der anderen mit Placebo (Scheinbehandlung). Der Hauptindikator für die Wirksamkeit in diesen vier Studien war die Anzahl der Patienten, bei denen sich Blutgerinnsel in den Venen (TVT) oder den Lungen (Lungenembolie) bildeten oder die während des Behandlungszeitraums aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse verstarben.

## Welchen Nutzen hat Pradaxa in diesen Studien gezeigt?

Pradaxa war bei der Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln bzw. von Todesfällen ebenso wirksam wie Enoxaparin. In der Studie mit Patienten nach Kniegelenkersatz wurden bei 36 % der Patienten, die mit der 220-mg-Dosis von Pradaxa behandelt wurden (182 von 503), Blutgerinnsel festgestellt, im Vergleich zu 38 % der Patienten (192 von 512), die Enoxaparin erhielten. In jeder Gruppe gab es einen Todesfall (weniger als 1 %).

In der Studie mit Patienten, die sich einer Hüftgelenkersatzoperation unterzogen, wurden bei 6 % der Patienten (50 von 880), die mit der 220-mg-Dosis von Pradaxa behandelt wurden, Blutgerinnsel festgestellt, im Vergleich zu 7 % der Patienten (60 von 897), die Enoxaparin erhielten. Drei Patienten in der Pradaxa-Gruppe verstarben (weniger als 1 %), jedoch standen zwei dieser Todesfälle nicht in Zusammenhang mit der Bildung von Blutgerinnseln. Die Studien mit Patienten, bei denen eine Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation durchgeführt wurde, ergaben gewisse Hinweise darauf, dass die 220-mg-Dosis möglicherweise eine bessere Wirksamkeit als die 150-mg-Dosis zeigt.

Die Studie mit Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zeigte, dass der Anteil der Patienten, bei denen es in jedem Jahr zu einem Schlaganfall oder zu anderen Problemen infolge von Blutgerinnseln kam, bei Patienten, die Pradaxa 110 mg einnahmen, etwa 1,5 % (183 von 6 015 Patienten) und bei Patienten, die Pradaxa 150 mg erhielten, 1,1 % (134 von 6 076 Patienten) betrug, verglichen mit 1,7 % bei Patienten (202 von 6 022 Patienten), die Warfarin erhielten.

In den Studien zur Behandlung von venöser Thromboembolie und Lungenembolie traten Blutgerinnsel oder mit Blutgerinnseln in Zusammenhang stehende Todesfälle bei 2,7 % der mit Pradaxa behandelten Patienten (68 von 2 553) auf, verglichen mit 2,4 % der mit Warfarin behandelten Patienten (62 von 2 554).

In der ersten Studien zur Vorbeugung von venöser Thromboembolie und Lungenembolie traten Blutgerinnsel oder mit Blutgerinnseln in Zusammenhang stehende Todesfälle bei 1,8 % der mit Pradaxa behandelten Patienten (26 von 1 430) auf, verglichen mit 1,3 % der mit Warfarin behandelten Patienten (18 von 1 426). In der zweiten Präventionsstudie traten Blutgerinnsel oder mit Blutgerinnseln in Zusammenhang stehende Todesfälle bei 0,4 % der mit Pradaxa behandelten Patienten (3 von 681) auf, verglichen mit 5,6 % der mit Warfarin behandelten Patienten (37 von 662).

## **Welches Risiko ist mit Pradaxa verbunden?**

Eine sehr häufige Nebenwirkung von Pradaxa (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) ist Blutung. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Pradaxa berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Pradaxa darf bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion, die eine bedeutende Blutung erleiden oder ein Leiden haben, das sie einem erheblichen Risiko für eine schwere Blutung aussetzt, nicht angewendet werden. Es darf bei Patienten, die andere Antikoagulanzen einnehmen, außer in spezifischen Situationen, wie etwa beim Wechsel der Antikoagulanzenmedikation, nicht angewendet werden. Pradaxa darf ferner nicht bei Patienten mit schweren Leberproblemen oder Patienten angewendet werden, die die Arzneimittel Ketoconazol bzw. Itraconazol (gegen Pilzinfektionen), Ciclosporin (ein Arzneimittel zur Herabsetzung der Aktivität des Immunsystems) oder Dronedaron (ein Arzneimittel zur Behandlung von als Vorhofflimmern bezeichneten Herzproblemen) einnehmen oder injiziert bekommen. Die vollständige Auflistung der Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

## **Warum wurde Pradaxa zugelassen?**

Der CHMP war der Auffassung, dass der Nutzen des Arzneimittels gegenüber den Risiken überwiegt und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen. Der CHMP stellte fest, dass die Wirkung von Pradaxa zur Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln bei Patienten, die sich einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterzogen haben, mit der von Enoxaparin vergleichbar ist. Pradaxa, das oral eingenommen wird, besitzt den Vorteil, dass es für Patienten bequemer anzuwenden ist.

Weiterhin stellte der CHMP fest, dass Pradaxa in Bezug auf die Verringerung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern mit Warfarin vergleichbar war, ohne das Risiko schwerer Blutungen zu erhöhen. Da bestimmte Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wurde eine Reihe von Vorsichtsmaßnahmen in die Verschreibungsinformationen aufgenommen.

Darüber hinaus stellte der CHMP fest, dass der Nutzen von Pradaxa bei der Behandlung und Vorbeugung von TVT und Lungenembolie insgesamt mit dem von Warfarin vergleichbar ist. Die Anzahl der Blutungsereignisse war jedoch bei Pradaxa geringer als bei Warfarin. Obwohl die Studien bei Pradaxa im Vergleich mit Warfarin ein leicht höheres Risiko von Herzproblemen zeigten, war der CHMP dennoch der Ansicht, dass der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.

## **Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Pradaxa ergriffen?**

Es wurde ein Risikomanagementplan entwickelt, um sicherzustellen, dass Pradaxa so sicher wie möglich angewendet wird. Auf der Grundlage dieses Plans wurden Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Pradaxa aufgenommen, einschließlich geeigneter Vorsichtsmaßnahmen für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Darüber hinaus stellt der Hersteller von Pradaxa für alle Ärzte, die das Arzneimittel voraussichtlich verschreiben, ein Informationspaket bereit, um sie für das Risiko von Blutungen stärker zu sensibilisieren und Empfehlungen zur Verringerung des Risikos zu bieten. Die Patienten erhalten darüber hinaus einen Patientenpass mit Warnhinweisen, der eine Zusammenfassung der wichtigsten Sicherheitsinformationen zu dem Arzneimittel enthält.

## **Weitere Informationen über Pradaxa**

Am 18. März 2008 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Pradaxa in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Pradaxa finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Pradaxa benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 01-2015 aktualisiert.