

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, anzuzeigen.



RATGEBER FÜR ÄRZTE ZUR VERORDNUNG VON PRADAXA® (Dabigatranetexilat)

Die Empfehlungen gelten nur für diese Indikation.

- Primärprävention von venösen Thromboembolien (VTE) nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz – 1 x täglich

Dieser Ratgeber zur Anwendung von Pradaxa® enthält Sicherheitshinweise, um das Blutungsrisiko zu vermindern:

- | | |
|--|---|
| • Indikation | • Gerinnungstests und deren Interpretation |
| • Kontraindikationen | • Überdosierung |
| • Dosierung | • Management von Blutungskomplikationen |
| • besondere Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko inklusive Patientenführung | • Pradaxa® Patientenausweis und Patientenberatung |
| • Perioperatives Management der Antikoagulation | |

Dieses Schulungsmaterial zur Anwendung von Pradaxa® wurde als Teil der Zulassungsaufgaben von der EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTELAGENTUR (EMA) erstellt und durch das BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE freigegeben.

Dieses Schulungsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Pradaxa® verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Bitte beachten Sie diese Sicherheitshinweise in Ergänzung zu den Fachinformationen¹.

INDIKATION¹

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

KONTRAINDIKATIONEN¹

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen sonstige Bestandteile
- Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min)
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Diese können z. B sein:
 - 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
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z. B.
 - unfraktionierte Heparine
 - niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.)
 - Heparinderivate (Fondaparinux etc.)
 - orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfraktioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird
- Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt
- Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir/Pibrentasvir.
- Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen.

DOSIERUNG¹

	Einleitung der Behandlung am Tag des chirurgischen Eingriffs 1–4 Stunden postoperativ	Erhaltungsdosis ab dem ersten Tag nach dem Eingriff	Anwendungsdauer der Erhaltungsdosis
Patienten nach elektivem chirurgischen Kniegelenksersatz	1 Kapsel Pradaxa® zu 110 mg	220 mg Pradaxa® einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 110 mg	10 Tage
Patienten nach elektivem chirurgischen Hüftgelenksersatz			28–35 Tage

Dosisreduktion

	Einleitung der Behandlung am Tag des chirurgischen Eingriffs 1–4 Stunden postoperativ	Erhaltungsdosis ab dem ersten Tag nach dem Eingriff	Anwendungsdauer der Erhaltungsdosis
Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance, CrCl 30–50 ml/min)	1 Kapsel Pradaxa® zu 75 mg	150 mg Pradaxa® einmal täglich, eingenommen als 2 Kapseln zu 75 mg	10 Tage (elektiver Kniegelenksersatz) oder 28–35 Tage (elektiver Hüftgelenksersatz)
Patienten, die gleichzeitig Verapamil, Amiodaron oder Chinidin erhalten			
Patienten > 75 Jahren			

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion und einer Komedikation mit Verapamil sollte eine weitere Reduzierung auf 75 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

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.

Empfehlung zur Überprüfung der Nierenfunktion für alle Patienten

- Vor einer Behandlung mit Pradaxa® sollte die Nierenfunktion durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance mittels der Cockcroft-Gault-Formel* überprüft werden, um Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) auszuschließen.
- Die Nierenfunktion sollte in klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), überprüft werden.

*Cockcroft-Gault-Formel

Bei Angabe des Serumkreatinins in mg/dl:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Bei Angabe des Serumkreatinins in µmol/l:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{1,23 \times (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{\text{Serumkreatinin (µmol/l)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Bei Frauen wird wegen des geringeren Muskelanteils der errechnete Wert mit 0,85 multipliziert.

* Da in den Studien mit Dabigatranetexilat die *Kreatinin-Clearance* anhand des Serumkreatininspiegels mittels der *Cockcroft-Gault-Formel* berechnet wurde, beziehen sich auch die weltweiten Empfehlungen in der Fachinformation von Pradaxa® zur Einschätzung der Nierenfunktion immer auf die mittels der Cockcroft-Gault-Formel abgeschätzte Kreatinin-Clearance.

Umstellung

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.

Von einem parenteralen Antikoagulans auf Pradaxa®

Die parenterale Antikoagulation ist zu beenden und Pradaxa® 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.

Art der Anwendung:

Pradaxa® ist zum Einnehmen bestimmt.

- Die Kapseln können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Pradaxa® sollte unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden, um den Transport in den Magen zu erleichtern.
- Die Kapseln nicht zerbrechen oder kauen und den Kapselinhalt nicht ausleeren, weil dies das Risiko für Blutungen erhöhen kann.

BESONDERE PATIENTENGRUPPEN MIT POTENZIELL ERHÖHTEM BLUTUNGSRISIKO¹

Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko (siehe Tabelle 1) wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (Anzeichen oder Symptome von Blutungen oder Anaemie) insbesondere bei Kombination von Risikofaktoren. Bei einem ungeklärten Abfall der Hämoglobin- und/oder Hämatokrit-Werte oder des Blutdrucks sollte nach einer Blutungsstelle gesucht werden. Ein Gerinnungstest (siehe Abschnitt zu Gerinnungstests und deren Interpretation) kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren,

die ein höheres Blutungsrisiko durch eine überhöhte Dabigatran-Exposition haben.

Bei Auftreten einer klinisch relevanten Blutung sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Wenn in Situationen mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen eine rasche Aufhebung der anti-koagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Praxbind®, Idarucizumab) zur Verfügung.

Tabelle 1: Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können*

Pharmakodynamische und pharmakokinetische Faktoren	Alter ≥ 75 Jahre
Faktoren, die den Dabigatran-Plasmaspiegel erhöhen	Erhebliche Risikofaktoren: • Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl[†] 30–50 ml/min) • Starke P-Glykoproteinhemmer (siehe Abschnitt Kontraindikation) • Gleichzeitige Behandlung mit leichten bis mäßigen P-Glykoproteinhemmern (z. B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin und Ticagrelor) Geringfügige Risikofaktoren: • Niedriges Körpergewicht (< 50 kg)

Pharmakodynamische Wechselwirkungen	• Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel • NSAR • SSRIs oder SNRIs[†] • Weitere Arzneimittel, welche die Hämostase beeinträchtigen können
Erkrankungen/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	• Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen • Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte • Kürzlich durchgeführte Biopsie oder kürzlich aufgetretenes schweres Trauma • Bakterielle Endokarditis • Ösophagitis, Gastritis oder gastro-ösophagealer Reflux

* Für spezielle Patientenpopulationen, die eine reduzierte Dosis benötigen, siehe Abschnitt Dosierung.

[†] CrCL: Kreatinin-Clearance; SSRI: Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.

PERIOPERATIVES MANAGEMENT DER ANTIKOAGULATION¹

Chirurgische und invasive interventionelle Eingriffe

Bei Patienten, die sich einem chirurgischen oder invasiven Eingriff unterziehen müssen, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Daher ist in diesen Fällen möglicherweise ein vorübergehendes Absetzen von Pradaxa® erforderlich.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Dabigatran-Clearance verlängert sein. Dies sollte stets bei der Planung eines Eingriffs im Vorfeld berücksichtigt werden.

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 Absetzregeln sind in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2: Absetzregeln 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	Normales Risiko
≥ 80	~13	2 Tage vorher	24 Stunden vorher
≥ 50 bis < 80	~15	2–3 Tage vorher	1–2 Tage vorher
≥ 30 bis < 50	~18	4 Tage vorher	2–3 Tage vorher (> 48 Stunden)

Spinalanästhesie / Epiduralanästhesie / Lumbalpunktion

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.

GERINNINGSTESTS UND DEREN INTERPRETATION^{1,2}

Ein Routine-Gerinnungsmonitoring ist bei Therapie mit Pradaxa[®] nicht erforderlich^{3,4}.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung oder bei mit Pradaxa[®] behandelten Patienten, die sich in der Notaufnahme vorstellen, kann die Durchführung von Gerinnungstests dazu beitragen den Gerinnungsstatus zu bestimmen.

Globale (unspezifische) Gerinnungstests

- **Prothrombinzeit angegeben als International Normalised Ratio (INR)-Wert**

Die Prothrombinzeit, angegeben als INR-Wert, ist unzuverlässig und sollte für Pradaxa[®] nicht durchgeführt werden.

- **Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)**

Der aPTT-Test bietet für Dabigatran eine ungefähre Abschätzung der Gerinnungshemmung. Dieser ist jedoch ungeeignet für eine genaue Quantifizierung der gerinnungshemmenden Wirkung.

Spezifische Gerinnungstests für Pradaxa[®]

Zur quantitativen Bestimmung der Dabigatran-Plasmakonzentration wurden mehrere Testverfahren⁵⁻⁸ entwickelt, die auf der Bestimmung der Thrombinzeit (TT) basieren. Zum Beispiel:

- **Thrombinzeit (TT), Ecarin-Clotting-Zeit (ECT), Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT)**

Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Dabigatran-Plasmakonzentration und dem Grad der gerinnungshemmenden Wirkung^{1,2}. Ein normaler dTT-Messwert weist auf die Abwesenheit eines klinisch relevanten gerinnungshemmenden Effekts von Dabigatran hin. Die Thrombinzeit (TT) und die Ecarin-Clotting-Zeit (ECT) können nützliche Hinweise geben, diese Tests sind jedoch nicht standardisiert.

- **Thrombinzeit (TT)**

Der tatsächliche Messwert der Thrombinzeit (TT) ist abhängig vom Koagulometer und der zur Messung verwendeten Thrombincharge. Es ist daher empfehlenswert, den kalibrierten Hemoclot[®]-Thrombin-Inhibitor-Test⁵ (dTT-Test) mit Dabigatran-Referenzwerten zu verwenden, um die Dabigatran-Plasmakonzentration zu bestimmen und nicht die Thrombinzeit (TT) zu messen.

- **Ecarin-Clotting-Zeit (ECT)**

Die Ecarin-Clotting-Zeit (ECT) ermöglicht eine direkte Messung der Wirkung von direkten Thrombin-Inhibitoren. Diese wurde jedoch nicht in der Patientenpopulation unter einer Standarddosierung von 220 mg Dabigatranetexilat einmal täglich zur primären VTE-Prävention untersucht.

- **Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT)**

Die Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) mit dem kalibrierten Hemoclot[®]-Thrombin-Inhibitor-Test⁵ (Vertrieb in Deutschland über CoaChrom Diagnostica GmbH), die eine Dabigatran-Plasmakonzentration von > 67 ng/ml (ca. > 40 Sekunden) vor der Einnahme der nächsten Tagesdosis ergibt, weist auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin¹.

Tabelle 3: Grenzwerte der Gerinnungstests, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert werden kann, im Talspiegel (z. B. vor Einnahme der nächsten Dosis) gemessen.

Hinweis: In den ersten 2–3 Tagen nach einem chirurgischen Eingriff können inkorrekt verlängerte Messwerte der aPTT und ECT auftreten.^{2,3}

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

Zeitpunkt: Die Gerinnungsparameter sind abhängig vom Zeitpunkt der Abnahme der Blutprobe und dem Zeitpunkt der Einnahme der letzten Dosis. Eine Blutprobe, die 2 Stunden nach der Einnahme von Pradaxa® (maximaler Wirkstoffspiegel) abgenommen wurde, wird andere (höhere) Ergebnisse bei allen Gerinnungswerten erbringen als eine Blutprobe, die 20–28 Stunden nach Einnahme derselben Dosis (minimaler Wirkstoffspiegel) entnommen wurde.

* nicht in der Patientenpopulation unter einer Standarddosierung von 220 mg Dabigatranetexilat einmal täglich zur primären VTE-Prävention untersucht

ÜBERDOSIERUNG^{1,2}

Bei Verdacht auf eine Überdosierung kann die Durchführung von Gerinnungstests dazu beitragen, das Blutungsrisiko abzuschätzen. Bei übermäßiger Gerinnungshemmung muss die Behandlung mit Pradaxa® unter Umständen unterbrochen werden. Da Dabigatran überwiegend renal ausgeschieden wird, ist eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Aufgrund der geringen Plasmabindung ist Dabigatran dialysefähig; es liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor, die den Nutzen dieses Ansatzes in klinischen Prüfungen zeigen. Eine Überdosierung von Pradaxa® kann zu Blutungen führen. Im Falle hämorrhagischer Komplikationen ist die Behandlung mit Pradaxa® abubrechen und die Blutungsquelle festzustellen (siehe Abschnitt Management von Blutungskomplikationen). Allgemein unterstützende Maßnahmen wie die Anwendung von Aktivkohle, um die Absorption zu reduzieren, können in Betracht gezogen werden.

MANAGEMENT VON BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN^{1,2,9}

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.

Abhängig von der klinischen Situation sollte eine geeignete unterstützende Behandlung, z. B. chirurgische Hämostase oder Blutvolumenersatz eingeleitet werden. Ebenfalls in Betracht gezogen werden sollte die Anwendung von frischem Vollblut, gefrorenem Frischplasma und/oder Thrombozytenkonzentraten in Fällen, in denen eine Thrombozytopenie vorliegt oder lang wirksame plättchenhemmende Arzneimittel eingesetzt wurden. Gerinnungsfaktorenkonzentrate (aktivierte oder nicht-aktivierte) oder rekombinanter Faktor VIIa können zur Behandlung in Betracht gezogen werden. Jedoch sind die Daten hinsichtlich des klinischen Nutzens sehr begrenzt.

PATIENTENAUSWEIS UND PATIENTENBERATUNG

Ein Patientenausweis wird dem Patienten mit jeder Pradaxa® Packung zur Verfügung gestellt. Patienten sollten darüber informiert werden, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen und diesen dem medizinischen Fachpersonal vor jeder Behandlung vorzuzeigen. Patienten sollten über Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist, beraten werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Pradaxa® 75 mg Fachinformation, Pradaxa® 110 mg Fachinformation
2. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; **103**: 1116–1127
3. Liesenfeld KH et al. Br J Clin Pharmacol 2006; **62**: 527–537
4. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; **64**: 292–303
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). www.clottingtesting.com/
www.coachrom.com
6. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria) <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015; **373**: 511–20

NOTIZEN

[illegible]

NOTIZEN

[illegible]

NOTIZEN

[illegible]

Weiterführende Informationen:

www.pradaxa.de

oder

Boehringer Ingelheim
Kundenservice-Center

0800-77 90 900

(Mo–Fr 8–18 Uhr, Anruf kostenfrei)

Stand der Information: Dezember 2019

