

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 75 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 2 microgramos de amarillo anaranjado (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 2, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R75".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV)

Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

Pacientes tras una artroplastia de cadera programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg:

- Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min) [ver Insuficiencia renal (prevención de TEV)]

- Pacientes que reciben verapamilo, amiodarona o quinidina de forma concomitante [ver Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (prevención de TEV)]
- Pacientes de 75 años de edad o mayores [ver Pacientes de edad avanzada (prevención de TEV)]

En ambos casos, si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día.

Evaluación de la función renal (prevención de TEV):

En todos los pacientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Pradaxa está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave
- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos)

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{\text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con Pradaxa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (prevención de TEV)

El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), la experiencia clínica es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1).

Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (prevención de TEV)

Debe reducirse la dosis a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg de Pradaxa, en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada (prevención de TEV)

La experiencia clínica en pacientes de edad avanzada (> 75 años) es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1).

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, con determinadas medicaciones concomitantes, etc.) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática (prevención de TEV)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Peso (prevención de TEV)

En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4).

Sexo (prevención de TEV)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Cambio del tratamiento (prevención de TEV)

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa

Dabigatrán etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5).

Población pediátrica (prevención de TEV)

Pradaxa no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla.

Dosis olvidada (prevención de TEV)

Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de dabigatrán etexilato a la misma hora del día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.

Forma de administración (prevención de TEV)

Las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos.

Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) (ver sección 4.2)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde Pradaxa (ver sección 4.2) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población.

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia y en situaciones con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ACr), una edad \geq 75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej.

amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos elevados de dabigatrán (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2).

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un riesgo mayor de sangrado (ver sección 4.5).

El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal. Se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede aumentar en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs) (ver sección 4.5).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver sección 5.1).

La Tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Ver también las contraindicaciones en la sección 4.3.

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados, ver secciones 4.3 y 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	<ul style="list-style-type: none"> • AAS • AINES • Clopidogrel • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Pradaxa únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

En general, Pradaxa no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de

INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución (ver sección 5.1).

La Tabla 2 muestra los límites de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1)

Prueba (valor en el valle)	
TTd [ng/ml]	> 67
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad]	> 1,3
INR	No se debe realizar

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben discontinuar el tratamiento con Pradaxa (ver sección 4.3).

En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados (ver sección 5.2).

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver sección 4.9).

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Pradaxa o deben ser administrados con precaución (ver sección 4.5).

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2).

Cirugía e intervenciones

Los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la discontinuación temporal de dabigatrán etexilato.

Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Fase preoperatoria

La Tabla 3 resume las pautas de discontinuación antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Suspensión de dabigatrán antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30-< 50	~ 18	4 días antes	2-3 días antes (> 48 horas)

Si es necesaria una intervención aguda, se debe discontinuar temporalmente el tratamiento con dabigatrán. La cirugía/ intervención se deberá retrasar, si es posible, hasta al menos 12 horas después

de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa.

El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural.

Pacientes post-quirúrgicos con mayor riesgo de sangrado

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1). Reanudar el tratamiento cuando se alcance una hemostasia completa.

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos

Los datos de eficacia y seguridad de dabigatrán disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución.

Cirugía de fractura de cadera

No se dispone de datos sobre el uso de Pradaxa en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

Colorantes

Las cápsulas duras de Pradaxa contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver sección 4.4).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver sección 4.3).

Clopidogrel: En un estudio de fase I en hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la AUC τ_{ss} y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente

inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).

AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINES con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia (ver sección 4.4).

HBPM: No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pre-tratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pre-tratamiento con enoxaparina.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán

El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán.

Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de la gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol, el tacrolimus y la dronedarona (ver sección 4.3). Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina, verapamilo y ticagrelor) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} del dabigatrán en un 138 % y 135 %, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153 % y 149 %, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para

alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se vieron afectados por el ketoconazol (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver sección 4.3).

Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136 % y 125 %), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces (+114 % y 87 %), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La semivida terminal y el aclaramiento renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2 h después de dabigatrán etexilato, los aumentos en el $AUC_{0-\infty}$ de dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedarona está contraindicado.

Amiodarona: Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de la interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4).

La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla si reciben dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).

La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla si reciben dabigatrán etexilato y quinidina de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).

La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 180 % y del AUC en un 150 %). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} en un 90 % y del AUC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} en un 60 % y del AUC en un 50 %).

Por lo tanto, cuando se administra simultáneamente dabigatrán con verapamilo se requiere un control clínico exhaustivo (en busca de signos de sangrado y anemia). En pacientes con función renal normal tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, que reciben dabigatrán etexilato y verapamilo de forma concomitante, la dosis de Pradaxa debe reducirse a 150 mg tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg. En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg

diarios (ver secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 10 % y del AUC en un 20 %). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho (ver sección 4.4).

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19 % en el AUC y del 15 % en la C_{max} sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Ticagrelor: Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces (+ 73 % y 95 %), respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces (+ 56 % y 46 %) para la C_{max} y el AUC, respectivamente.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente pero a partir de resultados *in vitro* se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol: Itraconazol, tacrolimus y ciclosporina, los cuales están contraindicados (ver sección 4.3).

No se dispone de resultados de ensayos clínicos o *in vitro* para posaconazol, el cual no se recomienda para tratamiento concomitante con Pradaxa.

Inductores de la gp-P

Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepin o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se debe evitar (ver secciones 4.4 y 5.2).

Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.

Otros medicamentos que afectan la gp-P

Los inhibidores de la proteasa, incluyendo ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa.

Sustrato de la gp-P

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs)

Los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY.

pH gástrico

Pantoprazol: al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Pradaxa.

Ranitidina: la administración de ranitidina conjuntamente con Pradaxa no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Pradaxa no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Pradaxa.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embrionofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pradaxa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 10.795 pacientes fueron tratados en 6 ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, con al menos una dosis del medicamento. De ellos, 6.684 fueron tratados con 150 mg ó 220 mg diarios de Pradaxa.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 14 % de pacientes; la frecuencia de sangrados mayores (incluyendo sangrado en el lugar de la herida) es menor del 2 %.

Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es rara, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Disminución de hemoglobina	Frecuente
Anemia	Poco frecuente
Disminución de hematocrito	Poco frecuente
Trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara
Angioedema	Rara
Urticaria	Rara
Exantema	Rara
Prurito	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Rara
Trastornos vasculares	
Hematoma	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente
Hemorragia	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Poco frecuente
Hemoptisis	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente
Náusea	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal	Rara
Gastroesofagitis	Rara
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Rara
Dolor abdominal	Rara
Dispepsia	Rara
Disfagia	Rara
Trastornos hepatobiliares	
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia de la piel	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Rara
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia traumática	Poco frecuente
Hematoma post-intervención	Poco frecuente
Hemorragia post-intervención	Poco frecuente
Secreción post-intervención	Poco frecuente
Secreción de heridas	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara
Anemia postoperatoria	Rara
Procedimientos médicos y quirúrgicos	
Drenaje de heridas	Rara
Drenaje post-intervención	Rara

Sangrado

La tabla 5 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el periodo de tratamiento de prevención del TEV en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis.

	Dabigatrán etexilato 150 mg N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Sangrados mayores	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Cualquier sangrado	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

La definición de la reacción adversa sangrado mayor en los estudios RE-NOVATE y RE-MODEL fue la siguiente:

- sangrado mortal
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y asociado a un descenso en la hemoglobina ≥ 20 g/l (correspondiente con 1,24 mmol/l) por encima de lo esperado
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y que requiere una transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de eritrocitos o sangre total por encima de lo esperado
- sangrado retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal sintomático
- sangrado que requiera el cese del tratamiento
- sangrado que requiera una reintervención

Se requirió una prueba objetiva para un sangrado retroperitoneal (ultrasonidos o escáner de Tomografía Computerizada (TC)) y para un sangrado intracraneal e intraespinal (escáner TC o Resonancia Magnética Nuclear).

4.9 Sobredosis

Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. No existe ningún antídoto específico para dabigatrán. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. A criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo de volumen sanguíneo.

Se puede considerar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA), Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los medicamentos de reversión sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.

Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antitrombóticos, inhibidores directos de trombina, código ATC: B01AE07

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos

En estudios *in vivo* y *ex vivo* llevados a cabo en animales se ha demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del dabigatrán tras la administración intravenosa y del dabigatrán etexilato tras la administración oral en diversos modelos animales de trombosis.

En base a los estudios de fase II, existe una clara relación entre la concentración de dabigatrán en plasma y el grado del efecto anticoagulante. Dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas.

El TCE puede proporcionar una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

El TTPa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba del TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a

concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Valores altos del TTPa deben interpretarse con precaución.

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, fue 70,8 ng/ml, con un rango de 35,2-162 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán), fue de media 22,0 ng/ml, con un rango de 13,0-35,7 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

En pacientes tratados para la prevención de TEVs tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán fue de 67 ng/ml, determinado en el valle (20-28 horas después de la última toma) (ver secciones 4.4 y 4.9),
- el percentil 90 del TTPa en el valle (20-28 horas después de la última toma) fue de 51 segundos, lo que correspondería a 1,3 veces el límite superior de la normalidad.

El TCE no se determinó en pacientes tratados para la prevención de TEVs tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día.

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

No se han observado diferencias étnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Ensayos clínicos de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) tras una artroplastia mayor

En 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos, de doble ciego y de confirmación de dosis, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastias de cadera) recibieron Pradaxa 75 mg o 110 mg en las 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 ó 220 mg diarios, habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después diariamente.

En el ensayo RE-MODEL (artroplastia de rodilla) el tratamiento se administró durante 6-10 días y en el ensayo RE-NOVATE (artroplastia de cadera) durante 28-35 días. Se trataron un total de 2.076 pacientes (rodilla) y 3.494 (cadera), respectivamente.

La combinación de TEV total (incluyendo embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración en ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluyendo EP y trombosis venosa profunda proximal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con TEV constituyeron la variable de valoración secundaria y se considera de mejor relevancia clínica. Los resultados de ambos ensayos demostraron que el efecto antitrombótico de Pradaxa 220 mg y 150 mg fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y la mortalidad relacionada con TEV, con la dosis de 150 mg, fue ligeramente peor que enoxaparina (tabla 6). Se obtuvieron mejores resultados con la dosis de 220 mg, en que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que enoxaparina (tabla 6).

Los ensayos clínicos se han realizado en una población de pacientes con una media de edad > 65 años.

En los ensayos clínicos de fase 3 no se apreciaron diferencias en los datos de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres.

En la población de pacientes estudiada en los ensayos RE-MODEL y RE-NOVATE (5.539 pacientes tratados), los pacientes padecían, de forma concomitante, hipertensión (51 %), diabetes (9 %) y enfermedad arterial coronaria (9 %); el 20 % tenía antecedentes de insuficiencia venosa. Ninguna de estas enfermedades influyó en los efectos de dabigatrán en la prevención del TEV o sobre las tasas de sangrado.

Los datos relativos al criterio de valoración TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran en la tabla 6.

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 7.

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la tabla 8.

Tabla 6: Análisis del TEV mayor y la mortalidad relacionada con el TEV durante el periodo de tratamiento de los ensayos de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	909	888	917
Incidenias (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95 %	0,48 , 1,27	0,70 , 1,70	
RE-MODEL (rodilla)			
N	506	527	511
Incidenias (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95 %	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabla 7: Análisis del TEV total y la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-NOVATE y RE-MODEL

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	880	874	897
Incidenias (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95 %	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (rodilla)			
N	503	526	512
Incidenias (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95 %	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabla 8: Episodios de sangrado mayores por tratamiento en los ensayos individuales RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
Pacientes tratados N	1.146	1.163	1.154
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (rodilla)			
Pacientes tratados N	679	703	694
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos en la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Ensayos clínicos para la prevención de tromboembolismo en pacientes con prótesis valvulares cardíacas

Un ensayo clínico de fase II estudió dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomáticas/ asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente post-operados, los sangrados mayores se manifestaron principalmente en forma de derrames pericárdicos hemorrágicos, especialmente en pacientes que iniciaron el tratamiento con dabigatrán etexilato de forma temprana (esto es, el Día 3) después de la cirugía de sustitución de una válvula cardíaca (ver sección 4.3).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas, constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de Pradaxa fue del 6,5 %, aproximadamente.

Tras la administración oral de Pradaxa en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la $C_{máx}$ entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

Absorción

En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria del dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, con un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación

oral del medicamento. Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos (p. ej. Espolvoreados sobre la comida o en bebidas) (ver sección 4.2).

Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34%-35%). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada.

La $C_{máx.}$ y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis. Como se muestra en la tabla 9, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Biotransformación

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radiactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 %-94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

El dabigatrán se conjuga y forma acilglucuronidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronido y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En estudios de fase I, la exposición (AUC) a dabigatrán tras la administración oral de Pradaxa es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30-50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal grave (ACr 10-30 ml/min), la exposición (AUC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Tabla 9: Semivida de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal

Tasa de filtración glomerular (ACr) [ml/min]	Media geométrica (CV geométrico %; rango) semivida [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Se investigó el aclaramiento de dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 ml/min, con una duración de 4 horas y un flujo sanguíneo de 200 ml/min o 350-390 ml/min. Esto resultó en una eliminación del 50 % al 60 % de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de fármaco eliminado mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo sanguíneo de 300 ml/min. La actividad anticoagulante de dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I efectuados en pacientes de edad avanzada mostraron un incremento del 40% al 60% de la AUC y de más del 25% de la $C_{m\acute{a}x}$ en comparación con sujetos jóvenes. En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición a dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos < 65 años, en comparación con sujetos entre 65 y 75 años (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

No se apreció ningún cambio en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles (ver secciones 4.2 y 4.4).

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron un 20 % inferiores en pacientes con un peso corporal > 100 kg en comparación con 50-100 kg. La mayoría (80,8 %) de los sujetos estuvo en la categoría ≥ 50 kg y < 100 kg, sin haberse detectado ninguna diferencia clara (ver secciones 4.2 y 4.4). Los datos clínicos disponibles en pacientes ≤ 50 kg son limitados.

Sexo

La exposición al principio activo en estudios de prevención primaria de TEV fue aproximadamente de un 40 % a un 50 % mayor en mujeres y no se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Origen étnico

En lo referente a la farmacocinética y la farmacodinamia de dabigatrán, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente significativas entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Interacciones farmacocinéticas

El profármaco dabigatrán etexilato, pero no así el dabigatrán, es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Por consiguiente, se ha investigado el uso concomitante de inhibidores del transportador de la gp-P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina, dronedarona, ticagrelor y ketoconazol) e inductores (rifampicina) (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Ello se ha confirmado mediante estudios *in vivo* efectuados en

voluntarios sanos, quienes no mostraron interacción alguna entre este tratamiento y los siguientes principios activos: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron debidos al efecto farmacodinámico magnificado de dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En estudios pre y post natales, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En estudios toxicológicos durante toda la vida en ratas y ratones, no se observó evidencia de potencial carcinogénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

- Ácido tartárico
- Goma arábiga
- Hipromelosa
- Dimeticona 350
- Talco
- Hidroxipropilcelulosa

Cubierta de la cápsula

- Carragenina
- Cloruro de potasio
- Dióxido de titanio
- Carmín de indigo (E 132)
- Amarillo anaranjado (E 110)
- Hipromelosa
- Agua purificada

Tinta de impresión negra

- Goma laca (Shellac)
- Alcohol n-butílico
- Alcohol isopropílico
- Alcohol desnaturalizado industrial
- Óxido de hierro negro (E 172)
- Agua purificada
- Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blíster y frasco: 3 años

Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse en los 4 meses siguientes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de cartón que contienen 10 x 1, 30 x 1 ó 60 x 1 cápsulas duras en blisters unidos de aluminio perforados. Además, envases de cartón que contienen 6 tiras de blíster (60 x 1) en blisters blancos unidos de aluminio perforados. El blíster consiste en una cubierta de aluminio recubierta con copolímero acrílico de cloruro de polivinilo-acetato de polivinilo (PVCAC acrilato) en contacto con el producto y una lámina de aluminio inferior con policloruro de vinilo (PVC) en contacto con el producto.

Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster:

- Extraiga las cápsulas duras desprendiendo la lámina posterior del blíster.
- No presione las cápsulas duras a través de la lámina del blíster.
- No desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula dura sea necesaria.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco:

- Presionar y girar para abrir

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de marzo de 2008
Fecha de la última renovación: 17 de enero de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

15 de julio de 2013

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 3 microgramos de amarillo anaranjado (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 1, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R110".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos
- Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA)
- Edad \geq 75 años
- Edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV)

Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

Pacientes tras una artroplastia de cadera programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg:

- Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (ACr) 30-50 ml/min) [ver Insuficiencia renal (prevención de TEV)]
- Pacientes que reciben verapamilo, amiodarona o quinidina de forma concomitante [ver Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (prevención de TEV)]
- Pacientes de 75 años de edad o mayores [ver Pacientes de edad avanzada (prevención de TEV)]

En ambos casos, si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día.

Evaluación de la función renal (prevención de TEV):

En todos los pacientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Pradaxa está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave
- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos)

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{\text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con Pradaxa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (prevención de TEV)

El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), la experiencia clínica es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1).

Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (prevención de TEV)

Debe reducirse la dosis a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg de Pradaxa en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

En pacientes con insuficiencia renal y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada (prevención de TEV)

La experiencia clínica en pacientes de edad avanzada (> 75 años) es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1).

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, con determinadas medicaciones concomitantes) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática (prevención de TEV)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastía de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Peso (prevención de TEV)

En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4).

Sexo (prevención de TEV)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Cambio del tratamiento (prevención de TEV)

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa

Dabigatrán etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5).

Población pediátrica (prevención de TEV)

Pradaxa no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla.

Dosis olvidada (prevención de TEV)

Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de dabigatrán etexilato a la misma hora del día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

La dosis recomendada de Pradaxa es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Para los siguientes dos grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día:

- Pacientes de 80 años de edad o mayores
- Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante

Para los siguientes grupos, se debe seleccionar la dosis diaria de Pradaxa de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia:

- Pacientes entre 75-80 años
- Pacientes con insuficiencia renal moderada
- Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico
- Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia

Ver más abajo y en las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2.

En caso de intolerancia al dabigatrán, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular.

Pacientes de edad avanzada (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes entre 75-80 años deben tratarse con una dosis diaria de 300 mg, tomados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio del médico, se puede considerar individualmente una dosis de 220 mg administrada en 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico es bajo y el riesgo de hemorragia es alto (ver sección 4.4).

Los pacientes de 80 años de edad o más deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y con determinadas medicaciones concomitantes) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes con riesgo de hemorragia (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de hemorragia o anemia). Se debe ajustar la dosis, a criterio del médico, tras la evaluación del beneficio y el riesgo potenciales para cada paciente a título individual. Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con un riesgo alto de hemorragia, se recomienda una dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando aparezca una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento.

Para sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal, se puede considerar la dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (ver sección 4.4).

Evaluación de la función renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular):

En todos los pacientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Pradaxa está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave
- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos)

Requerimientos adicionales en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y en pacientes de más de 75 años de edad:

- Durante el tratamiento con Pradaxa, se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o más frecuentemente según se requiera en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{\text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con Pradaxa.

Insuficiencia renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50-≤ 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-≤ 50 ml/min) la dosis recomendada de Pradaxa es también de 300 mg tomados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con amiodarona o quinidina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

En pacientes que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal <50 kg (ver sección 4.4).

Sexo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron del estudio que investigaba la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Cambio del tratamiento (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral

Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa

Dabigatrán etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5).

Tratamiento con Pradaxa a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma:

- ACr \geq 50 ml/min, iniciar AVK 3 días antes de suspender dabigatrán etexilato
- ACr \geq 30- $<$ 50 ml/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender dabigatrán etexilato

Puesto que Pradaxa puede contribuir a un INR elevado, no se debe realizar la prueba del INR hasta que haga como mínimo 2 días que se ha suspendido Pradaxa.

AVK a Pradaxa

Los AVK deben suspenderse. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el Ratio Internacional Normalizado (INR) sea $<$ 2,0.

Cardioversión (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos.

Población pediátrica (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Pradaxa no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular no valvular.

Dosis olvidada (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de 6 horas antes de la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada.

No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.

Forma de administración (Prevención de TEV y del ictus en fibrilación auricular)

Las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr $<$ 30 ml/min) (ver sección 4.2)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde Pradaxa o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia

- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastía de cadera o de rodilla programadas así como también del estudio que investigaba la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población.

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia y en situaciones con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ACr), una edad \geq 75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos de dabigatrán más altos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2).

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un riesgo mayor de sangrado (ver sección 4.5).

En un estudio sobre la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave, que fueron estadísticamente significativos para 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día. Este mayor riesgo fue observado en las personas de edad avanzada (\geq 75 años). El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal. En estos pacientes con fibrilación auricular, se debe considerar una dosis de 220 mg de dabigatrán administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día y se deben seguir las recomendaciones posológicas indicadas en la sección 4.2. Se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede aumentar en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNs) (ver sección 4.5).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver sección 5.1).

La Tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Ver también las contraindicaciones en la sección 4.3.

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados, ver secciones 4.3 y 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	<ul style="list-style-type: none"> • AAS • AINES • Clopidogrel • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Pradaxa únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

En general, Pradaxa no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución (ver sección 5.1).

La Tabla 2 muestra los límites de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1)

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	Prevención de TEV	Prevención de ictus y ES
TTd [ng/ml]	> 67	> 200
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles	> 3
TTPa[x veces el límite superior de la normalidad]	> 1,3	> 2
INR	No se debe realizar	No se debe realizar

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben discontinuar el tratamiento con Pradaxa (ver sección 4.3).

En pacientes <50 kg los datos disponibles son limitados (ver sección 5.2).

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver sección 4.9).

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Pradaxa o deben ser administrados con precaución (ver sección 4.5).

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo si el paciente presenta un TTd, TCE (tiempo de coagulación de ecarina) o TTPa que no excede el LSN, de acuerdo con el intervalo de referencia local.

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2).

Cirugía e intervenciones

Los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la discontinuación temporal de dabigatrán etexilato.

Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y una monitorización anticoagulante está justificada. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Fase preoperatoria

La Tabla 3 resume las pautas de discontinuación antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Suspensión de dabigatrán antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30-< 50	~ 18	4 días antes	2-3 días antes (> 48 horas)

Si es necesaria una intervención aguda, se debe discontinuar temporalmente el tratamiento con dabigatrán. La cirugía/ intervención se deberá retrasar, si es posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención (para cardioversión, ver sección 4.2).

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa.

El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural.

Pacientes post-quirúrgicos con mayor riesgo de sangrado

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1). Reanudar el tratamiento cuando se alcance una hemostasia completa.

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos

Los datos de eficacia y seguridad de dabigatrán disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución.

Cirugía de fractura de cadera

No se dispone de datos sobre el uso de Pradaxa en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

Infarto de miocardio

En el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1), el índice global de infarto de miocardio (IM) fue de 0,82, 0,81 y 0,64 %/año para 110 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día, 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día y warfarina, respectivamente, un aumento numérico del riesgo relativo para dabigatrán de un 29 % y un 27 % en comparación con warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes \geq 65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda $<$ 40 % y pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en pacientes que tomaban concomitantemente AAS y clopidogrel o clopidogrel solo.

Colorantes

Las cápsulas duras de Pradaxa contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver sección 4.4).

De los datos limitados obtenidos en el estudio de fase III RELY en pacientes con fibrilación auricular, se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina, en aproximadamente 2,5 veces,

principalmente relacionados con situaciones en las que se cambia de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver sección 4.3).

Clopidogrel y AAS: de los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1) se observó que el uso concomitante de antiagregantes, AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina (ver sección 4.4).

Clopidogrel: En un estudio de fase I en hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4) (ver también más abajo subsección sobre AAS).

AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINES con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia (ver sección 4.4).

HBPM: No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pre-tratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pre-tratamiento con enoxaparina.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán

El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán.

Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol, el tacrolimus y la dronedarona (ver sección 4.3). Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina, verapamilo y ticagrelor) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} del dabigatrán en un 138 % y 135 %, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153 % y 149 %, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se vieron afectados por el ketoconazol (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver sección 4.3).

Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136 % y 125 %), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces (+114 % y 87 %), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La semivida terminal y el aclaramiento renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2 h después de dabigatrán etexilato, los aumentos en el $AUC_{0-\infty}$ de dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedarona está contraindicado.

Amiodarona: Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron en un 60 % y 50 % respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4).

La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, si reciben dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).

La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, si

reciben dabigatrán etexilato y quinidina de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).

La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 180 % y del AUC en un 150 %). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} en un 90 % y del AUC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} en un 60 % y del AUC en un 50 %).

Por lo tanto, cuando se administra simultáneamente dabigatrán con verapamilo se requiere un control clínico exhaustivo (en busca de signos de sangrado y anemia). En pacientes con función renal normal tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, que reciben dabigatrán etexilato y verapamilo de forma concomitante, la dosis de Pradaxa debe reducirse a 150 mg tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg. En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.2 y 4.4).

En pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados para la prevención del ictus y la ES que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, debe reducirse la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 10 % y del AUC en un 20 %). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho (ver sección 4.4).

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19 % en el AUC y del 15 % en la C_{max} sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Ticagrelor: Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces (+ 73 % y 95 %), respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces (+ 56 % y 46 %) para la C_{max} y el AUC, respectivamente.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente pero a partir de resultados *in vitro* se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol: Itraconazol, tacrolimus y ciclosporina, los cuales están contraindicados (ver sección 4.3).

No se dispone de resultados de ensayos clínicos o *in vitro* para posaconazol, el cual no se recomienda para tratamiento concomitante con Pradaxa.

Inductores de la gp-P

Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se debe evitar (ver secciones 4.4 y 5.2).

Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.

Otros medicamentos que afectan la gp-P

Los inhibidores de la proteasa, incluyendo ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa.

Sustrato de la gp-P

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs)

Los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY.

pH gástrico

Pantoprazol: al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Pradaxa.

Ranitidina: la administración de ranitidina conjuntamente con Pradaxa no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Pradaxa no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Pradaxa.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pradaxa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 10.795 pacientes fueron tratados en 6 ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, con al menos una dosis del medicamento. De ellos, 6.684 fueron tratados con 150 mg ó 220 mg diarios de Pradaxa.

En el estudio pivotal para investigar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12.042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De ellos, 6.059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5.983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

En total, sobre un 9 % de los pacientes tratados para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo hasta 42 días) y un 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica (tratamiento a largo plazo hasta 3 años) experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 14 % de pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla y un 16,5 % en pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica.

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas dos indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases de la Clasificación por Órganos y Sistemas, en las tablas 5 y 6 se incluye una descripción a modo de resumen de los sangrados mayores y cualquier sangrado divididos según la indicación.

Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es baja, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios de prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla y del programa de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	Prevención primaria de TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	Poco frecuente	Frecuente
Disminución de hemoglobina	Frecuente	Poco frecuente
Trombocitopenia	Rara	Poco frecuente
Disminución de hematocrito	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente	Poco frecuente
Exantema	Rara	Poco frecuente
Prurito	Rara	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara
Urticaria	Rara	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		
Hemorragia intracraneal	Rara	Poco frecuente
Trastornos vasculares		
Hematoma	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia	Rara	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	Poco frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Rara	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Rara	Frecuente
Diarrea	Poco frecuente	Frecuente
Dispepsia	Rara	Frecuente
Náusea	Poco frecuente	Frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal	Rara	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Rara	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Rara	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Rara	Poco frecuente

Trastornos hepatobiliares		
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Frecuente	Poco frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente	Rara
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hemorragia de la piel	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Hemartrosis	Poco frecuente	Rara
Trastornos renales y urinarios		
Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Hemorragia en el punto de inyección	Rara	Rara
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Rara	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Hemorragia traumática	Poco frecuente	Rara
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara	Rara
Hematoma post-intervención	Poco frecuente	-
Hemorragia post-intervención	Poco frecuente	-
Anemia postoperatoria	Rara	-
Secreción post-intervención	Poco frecuente	-
Secreción de heridas	Poco frecuente	-
Procedimientos médicos y quirúrgicos		
Drenaje de heridas	Rara	-
Drenaje post-intervención	Rara	-

Prevención del TEV

Sangrado

La tabla 5 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el periodo de tratamiento de prevención del TEV en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis.

	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Sangrados mayores	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Cualquier sangrado	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

La definición de la reacción adversa sangrado mayor en los estudios RE-NOVATE y RE-MODEL fue la siguiente:

- sangrado mortal
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y asociado a un descenso en la hemoglobina ≥ 20 g/l (correspondiente con 1,24 mmol/l) por encima de lo esperado
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y que requiere una transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de eritrocitos o sangre total por encima de lo esperado
- sangrado retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal sintomático
- sangrado que requiera el cese del tratamiento
- sangrado que requiera una reintervención

Se requirió una prueba objetiva para un sangrado retroperitoneal (ultrasonidos o escáner de Tomografía Computerizada (TC)) y para un sangrado intracraneal e intraespinal (escáner TC o Resonancia Magnética Nuclear).

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo

Sangrado

La tabla 6 muestra los episodios de sangrado divididos en sangrado mayor y cualquier sangrado, en el estudio pivotal para evaluar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Sangrado mayor	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Sangrado intracraneal	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Sangrado GI	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Sangrado mortal	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Sangrado menor	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Cualquier sangrado	1.754 (14,74 %)	1.993 (16,56 %)	2.166 (18,37 %)

Se definió como sangrado mayor si cumplía uno o más de los siguientes criterios:

Sangrado asociado a una reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 20 g/l o que conduce a una transfusión de al menos 2 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos.

Sangrado sintomático en un área u órgano críticos: intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intra-articular o sangrado pericardial.

Los sangrados mayores se clasificaron como críticos si cumplían uno o más de los siguientes criterios: sangrado mortal, sangrado intracraneal sintomático, reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 50 g/l, transfusión de al menos 4 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos, sangrado asociado a hipotensión que requiera el uso de medicamentos inotrópicos por vía intravenosa, sangrado que precise intervención quirúrgica.

Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día o a 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con warfarina [$p < 0,05$]. Ambas dosis de dabigatrán etexilato tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mayores significativamente más bajo en comparación con warfarina (cociente de riesgos 0,80 [$p=0,0026$]). Los sujetos aleatorizados a recibir 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrado GI significativamente más alto en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,47 [$p=0,0008$]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años.

El beneficio clínico de dabigatrán, en relación con la prevención del ictus y de la embolia sistémica y el riesgo menor de HIC en comparación con warfarina, se preserva a lo largo de todos los subgrupos individuales, p. ej. insuficiencia renal, edad, uso de medicación concomitante como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que ciertos subgrupos de pacientes tienen un riesgo más alto de sangrado mayor cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado para dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato.

Infarto de miocardio

En el estudio RE-LY, en comparación con warfarina, el índice anual de infarto de miocardio para dabigatrán etexilato aumentó de 0,64 % (warfarina) a 0,82 % (dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día)/ 0,81 % (dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día) (ver sección 5.1).

4.9 Sobredosis

Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. No existe ningún antídoto específico para dabigatrán. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. A criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Se puede considerar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA), Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los medicamentos de reversión sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.

Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antitrombóticos, inhibidores directos de trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos

En estudios *in vivo* y *ex vivo* llevados a cabo en animales se ha demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del dabigatrán tras la administración intravenosa y del dabigatrán etexilato tras la administración oral en diversos modelos animales de trombosis.

En base a los estudios de fase II, existe una clara relación entre la concentración de dabigatrán en plasma y el grado del efecto anticoagulante. Dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas.

El TCE puede proporcionar una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

El TTPa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba del TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Valores altos del TTPa deben interpretarse con precaución.

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

Prevención del TEV

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, fue 70,8 ng/ml, con un rango de 35,2-162 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán), fue de media 22,0 ng/ml, con un rango de 13,0-35,7 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

En pacientes tratados para la prevención de TEVs tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán fue de 67 ng/ml, determinado en el valle (20-28 horas después de la última toma) (ver sección 4.4 y 4.9),
- el percentil 90 del TTPa en el valle (20-28 horas después de la última toma) fue de 51 segundos, lo que correspondería a 1,3 veces el límite superior de la normalidad.

El TCE no se determinó en pacientes tratados para la prevención de TEVs tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario, determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, fue 175 ng/ml, con un rango de 117-275 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, determinada en el punto mínimo por la mañana, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de media 91,0 ng/ml, con un rango de 61,0-143 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

Para pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados para la prevención del ictus y de la ES con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán determinado en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de aproximadamente 200 ng/ml,
- un TCE en el valle (10-16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 3 veces el límite superior de la normalidad, refleja el percentil 90 del observado de una prolongación del TEC de 103 segundos,
- un ratio de TTPa superior a 2 veces el límite superior de la normalidad (una prolongación del TTPa de aproximadamente 80 segundos), en el valle (10-16 horas después de la última toma) refleja el percentil 90 de las observaciones.

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

No se han observado diferencias étnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Ensayos clínicos de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) tras una artroplastia mayor

En 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos, de doble ciego y de confirmación de dosis, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastias de cadera) recibieron Pradaxa 75 mg o 110 mg en las 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 ó 220 mg una vez al día, habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después diariamente.

En el ensayo RE-MODEL (artroplastia de rodilla) el tratamiento se administró durante 6-10 días y en el ensayo RE-NOVATE (artroplastia de cadera) durante 28-35 días. Se trataron un total de 2.076 pacientes (rodilla) y 3.494 (cadera), respectivamente.

La combinación de TEV total (incluyendo embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración en ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluyendo EP y trombosis venosa profunda proximal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con TEV constituyeron la variable de valoración secundaria y se considera de mejor relevancia clínica.

Los resultados de ambos ensayos demostraron que el efecto antitrombótico de Pradaxa 220 mg y 150 mg fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y la mortalidad relacionada con TEV, con la dosis de 150 mg, fue ligeramente peor que enoxaparina (tabla 7). Se obtuvieron mejores resultados con la dosis de 220 mg, en que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que enoxaparina (tabla 7).

Los ensayos clínicos se han realizado en una población de pacientes con una media de edad > 65 años.

En los ensayos clínicos de fase 3 no se apreciaron diferencias en los datos de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres.

En la población de pacientes estudiada en los ensayos RE-MODEL y RE-NOVATE (5.539 pacientes tratados), los pacientes padecían, de forma concomitante, hipertensión (51 %), diabetes (9 %) y enfermedad arterial coronaria (9 %); el 20 % tenía antecedentes de insuficiencia venosa. Ninguna de estas enfermedades influyó en los efectos de dabigatrán en la prevención del TEV o sobre las tasas de sangrado.

Los datos relativos al criterio de valoración TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran en la tabla 7.

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 8.

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la tabla 9.

Tabla 7 Análisis del TEV mayor y la mortalidad relacionada con el TEV durante el periodo de tratamiento de los ensayos de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	909	888	917
Incidencias (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95 %	0,48 , 1,27	0,70 , 1,70	
RE-MODEL (rodilla)			
N	506	527	511
Incidencias (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95 %	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabla 8: Análisis del TEV total y la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-NOVATE y RE-MODEL

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	880	874	897
Incidencias (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95 %	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (rodilla)			
N	503	526	512
Incidencias (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95 %	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabla 9 Episodios de sangrado mayores por tratamiento en los ensayos individuales RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
Pacientes tratados N	1.146	1.163	1.154
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (rodilla)			
Pacientes tratados N	679	703	694
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato deriva del estudio RE-LY (Evaluación Randomizada del tratamiento anticoagulante a Largo plazo), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ictus y embolia sistémica de moderado a alto. El objetivo principal de este estudio fue determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración combinado de ictus y embolia sistémica. También se analizó la superioridad estadística.

En el estudio RE-LY, un total de 18.133 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años y un índice CHADS₂ medio de 2,1. La población de pacientes fue un 64 % de hombres, un 70 % de caucásicos y un 16 % de asiáticos. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 64,4 % (mediana de TTR 67 %).

El estudio RE-LY demostró que el dabigatrán etexilato, a una dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de HIC, sangrado total y sangrado mayor. La dosis de 150 mg dos veces al día reduce significativamente el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico, muerte vascular, HIC y sangrado total en comparación con warfarina. Los índices de sangrados mayores con esta dosis fueron comparables a los de warfarina. Los índices de infarto de miocardio fueron ligeramente superiores con dabigatrán etexilato 110 mg administrados dos veces al día y 150 mg administrados dos veces al día en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,29; p=0,0929 y cociente de riesgos 1,27; p=0,1240, respectivamente). Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para dabigatrán en comparación con warfarina disminuyeron.

Las tablas 10-12 muestran los detalles de los resultados clave en la población global.

Tabla 10: Análisis del primer episodio de ictus o embolia sistémica (criterio principal de valoración) durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Ictus y/o ES			
Incidencias (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Cociente de riesgos sobre warfarina (IC 95 %)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
Valor de probabilidad para la superioridad	p=0,2943	p=0,0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 11: Análisis del primer episodio de ictus isquémicos o hemorrágicos durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Ictus			
Incidencias (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
valor de probabilidad	0,3828	0,0001	
ES			
Incidencias (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
valor de probabilidad	0,3099	0,1582	
Ictus isquémico			
Incidencias (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %))	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
valor de probabilidad	0,3139	0,0296	
Ictus hemorrágico			
Incidencias (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
valor de probabilidad	<0,001	<0,001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 12: Análisis de la supervivencia por cualquier causa y cardiovascular durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Mortalidad por cualquier causa			
Incidencias (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
valor de probabilidad	0,1308	0,0517	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
valor de probabilidad	0,2081	0,0430	

% se refiere al índice de episodios anuales

Las tablas 13-14 muestran los resultados de los principales criterios de valoración de la eficacia y la seguridad en las subpoblaciones relevantes:

Para el criterio principal de valoración, ictus y ES, no se identificaron subgrupos (p. ej. edad, peso, sexo, función renal, raza, etc.) con un cociente de riesgos diferente en comparación con la warfarina.

Tabla 13: Cociente de riesgos y IC 95 % para ictus/ES por subgrupos

Criterio de valoración	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día vs. warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día vs. warfarina
Edad (años)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
$65 \leq y < 75$	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)
ACr (ml/min)		
$30 \leq y < 50$	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
$50 \leq y < 80$	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)

Para el sangrado mayor, principal criterio de valoración de seguridad, hubo una interacción del efecto del tratamiento y la edad. El riesgo relativo de sangrado con dabigatrán en comparación con warfarina aumentó con la edad. El riesgo relativo fue superior en pacientes ≥ 75 años. El uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de episodios de sangrado mayor con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. No hubo ninguna interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice CHADS₂.

Tabla 14: Cociente de riesgos y IC 95% para sangrados mayores por subgrupos

Criterio de valoración	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día vs. warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día vs. warfarina
Edad (años)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
$65 \leq y < 75$	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)
ACr (ml/min)		
$30 \leq y < 50$	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
$50 \leq y < 80$	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)
Uso de AAS	0,85 (0,68, 1,05)	0,92 (0,75, 1,14)
Uso de clopidogrel	0,88 (0,56, 1,37)	0,95 (0,62, 1,46)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos en la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Ensayos clínicos para la prevención de tromboembolismo en pacientes con prótesis valvulares cardíacas

Un ensayo clínico de fase II estudió dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomáticas/ asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente post-operados, los sangrados mayores se manifestaron principalmente en forma de derrames pericárdicos hemorrágicos, especialmente en pacientes que iniciaron el tratamiento con dabigatrán etexilato de forma temprana (esto es, el Día 3) después de la cirugía de sustitución de una válvula cardíaca (ver sección 4.3).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas, constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de Pradaxa fue del 6,5 %, aproximadamente.

Tras la administración oral de Pradaxa en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la $C_{m\acute{a}x}$ entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

Absorción

En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria del dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, con un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación

oral del medicamento. Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento HPMC de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos (p. ej. Espolvoreados sobre la comida o en bebidas) (ver sección 4.2).

Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34 %-35 %). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada.

La $C_{máx.}$ y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis.

Como se muestra en la tabla 15, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Biotransformación

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radioactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 %-94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

El dabigatrán se conjuga y forma acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En estudios de fase I, la exposición (AUC) a dabigatrán tras la administración oral de Pradaxa es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30-50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal grave (ACr 10-30 ml/min), la exposición (AUC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Tabla 15: Semivida de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal

Tasa de filtración glomerular (ACr) [ml/min]	Media geométrica (CV geométrico %; rango) semivida [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Se investigó el aclaramiento de dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 ml/min, con una duración de 4 horas y un flujo sanguíneo de 200 ml/min o 350-390 ml/min. Esto resultó en una eliminación del 50 % al 60 % de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de fármaco eliminado mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo sanguíneo de 300 ml/min. La actividad anticoagulante de dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

El ACr mediano en RE-LY fue de 68,4 ml/min. Casi la mitad (45,8 %) de los pacientes RE-LY tuvieron un ACr > 50-< 80 ml/min. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30-50 ml/min) tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas pre y post-administración de dabigatrán 2,29 veces y 1,81 veces mayores, respectivamente, en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal (ACr ≥ 80 ml/min).

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I efectuados en pacientes de edad avanzada mostraron un incremento del 40 % al 60 % de la AUC y de más del 25 % de la C_{máx} en comparación con sujetos jóvenes. En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición a dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos < 65 años, en comparación con sujetos entre 65 y 75 años (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

No se apreció ningún cambio en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles (ver secciones 4.2 y 4.4).

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron un 20 % inferiores en pacientes con un peso corporal > 100 kg en comparación con 50-100 kg. La mayoría (80,8 %) de los sujetos estuvo en la categoría ≥ 50 kg y < 100 kg, sin haberse detectado ninguna diferencia clara (ver secciones 4.2 y 4.4). Los datos clínicos disponibles en pacientes ≤ 50 kg son limitados.

Sexo

La exposición al principio activo en estudios de prevención primaria de TEV fue aproximadamente de un 40 % a un 50 % mayor en mujeres y no se recomienda ningún ajuste de la dosis. En pacientes con fibrilación auricular, las mujeres tuvieron de media unas concentraciones mínima y post-dosificación un 30 % mayores. No se requiere ajuste de dosis (ver sección 4.2).

Origen étnico

En lo referente a la farmacocinética y la farmacodinamia de dabigatrán, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente significativas entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Interacciones farmacocinéticas

El profármaco dabigatrán etexilato, pero no así el dabigatrán, es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Por consiguiente, se ha investigado el uso concomitante de inhibidores del transportador de la gp-P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina, dronedarona, ticagrelor y ketoconazol) e inductores (rifampicina) (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Ello se ha confirmado mediante estudios *in vivo* efectuados en voluntarios sanos, quienes no mostraron interacción alguna entre este tratamiento y los siguientes principios activos: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron debidos al efecto farmacodinámico magnificado de dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En estudios pre y post natales, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En estudios toxicológicos durante toda la vida en ratas y ratones, no se observó evidencia de potencial carcinogénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

- Ácido tartárico
- Goma arábiga
- Hipromelosa
- Dimeticona 350
- Talco
- Hidroxipropilcelulosa

Cubierta de la cápsula

- Carragenina
- Cloruro de potasio
- Dióxido de titanio
- Carmín de indigo (E 132)
- Amarillo anaranjado (E 110)
- Hipromelosa
- Agua purificada

Tinta de impresión negra

- Goma laca (Shellac)

- Alcohol n-butílico
- Alcohol isopropílico
- Alcohol desnaturalizado industrial
- Óxido de hierro negro (E 172)
- Agua purificada
- Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blíster y frasco: 3 años

Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse en los 4 meses siguientes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de cartón que contienen 10 x 1, 30 x 1 ó 60 x 1 cápsulas duras, un envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) y un envase múltiple que contiene 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blísters unidos de aluminio perforados. Además, envases de cartón que contienen 6 tiras de blíster (60 x 1) en blísters blancos unidos de aluminio perforados. El blíster consiste en una cubierta de aluminio recubierta con copolímero acrílico de cloruro de polivinilo-acetato de polivinilo (PVCAC acrilato) en contacto con el producto y una lámina de aluminio inferior con policloruro de vinilo (PVC) en contacto con el producto.

Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster:

- Extraiga las cápsulas duras desprendiendo la lámina posterior del blíster.
- No presione las cápsulas duras a través de la lámina del blíster.
- No desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula dura sea necesaria.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco:

- Presionar y girar para abrir

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de marzo de 2008
Fecha de la última renovación: 17 de enero de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

15 de julio de 2013

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 150 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 4 microgramos de amarillo anaranjado (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 0, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R150".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos
- Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA)
- Edad \geq 75 años
- Edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Pradaxa es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Para los siguientes dos grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día:

- Pacientes de 80 años de edad o mayores
- Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante

Para los siguientes grupos, se debe seleccionar la dosis diaria de Pradaxa de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia:

- Pacientes entre 75-80 años
- Pacientes con insuficiencia renal moderada
- Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico
- Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia

Ver más abajo y en las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2.

En caso de intolerancia al dabigatrán, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular.

Pacientes de edad avanzada (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes entre 75-80 años deben tratarse con una dosis diaria de 300 mg, tomados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio del médico, se puede considerar individualmente una dosis de 220 mg administrada en 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico es bajo y el riesgo de hemorragia es alto (ver sección 4.4).

Los pacientes de 80 años de edad o más deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). En pacientes tratados con Pradaxa también se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o más frecuentemente según se requiera en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y con determinadas medicaciones concomitantes) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes con riesgo de hemorragia (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de hemorragia o anemia). Se debe ajustar la dosis, a criterio del médico, tras la evaluación del beneficio y el riesgo potenciales para cada paciente a título individual. Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con un riesgo alto de hemorragia, se recomienda una dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando aparezca una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento.

Para sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal, se puede considerar la dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (ver sección 4.4).

Evaluación de la función renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular):

En todos los pacientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Pradaxa está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave
- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos)

Requerimientos adicionales en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y en pacientes de más de 75 años de edad:

- Durante el tratamiento con Pradaxa, se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o más frecuentemente según se requiera en determinadas situaciones clínicas cuando se

sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos)

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{\text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con Pradaxa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50-≤ 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-≤ 50 ml/min) la dosis recomendada de Pradaxa es también de 300 mg tomados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con amiodarona o quinidina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

En pacientes que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal < 50 kg (ver sección 4.4).

Sexo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron del estudio que investigaba la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Cambio del tratamiento (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral

Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa

Dabigatrán etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5).

Tratamiento con Pradaxa a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma:

- ACr \geq 50 ml/min, iniciar AVK 3 días antes de suspender dabigatrán etexilato
- ACr \geq 30- < 50 ml/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender dabigatrán etexilato

Puesto que Pradaxa puede contribuir a un INR elevado, no se debe realizar la prueba del INR hasta que haga como mínimo 2 días que se ha suspendido Pradaxa.

AVK a Pradaxa

Los AVK deben suspenderse. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el Ratio Internacional Normalizado (INR) sea < 2,0.

Cardioversión (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos.

Población pediátrica (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Pradaxa no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular no valvular.

Dosis olvidada (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de 6 horas antes de la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada.

No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.

Forma de administración (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos.

Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) (ver sección 4.2)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde Pradaxa o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 LSN se excluyeron del estudio que investigaba la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población.

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia y en situaciones con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ACr), una edad \geq 75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos de dabigatrán más altos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2).

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un riesgo mayor de sangrado (ver sección 4.5).

En un estudio sobre la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave, que fueron estadísticamente significativos para 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día. Este mayor riesgo fue observado en las personas de edad avanzada (\geq 75 años). El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal. En estos pacientes con fibrilación auricular, se debe considerar una dosis de 220 mg de dabigatrán administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día y se deben seguir las recomendaciones posológicas indicadas en la sección 4.2). Se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede aumentar en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs) (ver sección 4.5).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver sección 5.1).

La Tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Ver también las contraindicaciones en la sección 4.3.

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados, ver secciones 4.3 y 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	<ul style="list-style-type: none"> • AAS • AINES • Clopidogrel • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Pradaxa únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

En general, Pradaxa no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución (ver sección 5.1).

La Tabla 2 muestra los límites de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1)

Prueba (valor en el valle)	
TTd [ng/ml]	> 200
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	> 3
TTPa[x veces el límite superior de la normalidad]	> 2
INR	No se debe realizar

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben discontinuar el tratamiento con Pradaxa (ver sección 4.3).

En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados (ver sección 5.2).

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver sección 4.9).

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Pradaxa o deben ser administrados con precaución (ver sección 4.5).

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo si el paciente presenta un TTd, TCE (tiempo de coagulación de ecarina) o TTPa que no excede el LSN, de acuerdo con el intervalo de referencia local.

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2).

Cirugía e intervenciones

Los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la discontinuación temporal de dabigatrán etexilato.

Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Fase preoperatoria

La Tabla 3 resume las pautas de discontinuación antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Suspensión de dabigatrán antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30-< 50	~ 18	4 días antes	2-3 días antes (> 48 horas)

Si es necesaria una intervención aguda, se debe discontinuar temporalmente el tratamiento con dabigatrán. La cirugía/ intervención se deberá retrasar, si es posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención (para cardioversión, ver sección 4.2).

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa.

El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural.

Pacientes post-quirúrgicos con mayor riesgo de sangrado

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1). Reanudar el tratamiento cuando se alcance una hemostasia completa.

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos

Los datos de eficacia y seguridad de dabigatrán disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución.

Infarto de miocardio

En el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1), el índice global de infarto de miocardio (IM) fue de 0,82, 0,81 y 0,64 %/año para 110 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día, 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día y warfarina, respectivamente, un aumento numérico del riesgo relativo para dabigatrán de un 29 % y un 27 % en comparación con warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes \geq 65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda $<$ 40 % y pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en pacientes que tomaban concomitantemente AAS y clopidogrel o clopidogrel solo.

Colorantes

Las cápsulas duras de Pradaxa contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona, (ver sección 4.4).

De los datos limitados obtenidos en el estudio de fase III RELY en pacientes con fibrilación auricular, se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina, en aproximadamente 2,5 veces, principalmente relacionados con situaciones en las que se cambia de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver sección 4.3).

De los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY en pacientes con fibrilación auricular (ver sección 5.1) se observó que el uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina (ver sección 4.4).

Clopidogrel: En un estudio de fase I en hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4) (ver también más abajo subsección sobre AAS).

AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINES con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia (ver sección 4.4).

HBPM: No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pre-tratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán

etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pre-tratamiento con enoxaparina.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán

El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán.

Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol, el tacrolimus y la dronedarona (ver sección 4.3). Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina, verapamilo y ticagrelor) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} del dabigatrán en un 138 % y 135 %, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153 % y 149 %, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se vieron afectados por el ketoconazol (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver sección 4.3).

Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136 % y 125 %), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces (+114 % y 87 %), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La semivida terminal y el aclaramiento renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2 h después de dabigatrán etexilato, los aumentos en el $AUC_{0-\infty}$ de dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedarona está contraindicado.

Amiodarona: Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron en un 60 % y 50 % respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).

La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 180 % y del AUC en un 150 %). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} en un 90 % y del AUC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} en un 60 % y del AUC en un 50 %).

En pacientes que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, debe reducirse la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 10 % y del AUC en un 20 %). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho (ver sección 4.4).

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19 % en el AUC y del 15 % en la C_{max} sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Ticagrelor: Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces (+ 73 % y 95 %), respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces (+ 56 % y 46 %) para la C_{max} y el AUC, respectivamente.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente pero a partir de resultados *in vitro* se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol:

Itraconazol, tacrolimus y ciclosporina, los cuales están contraindicados (ver sección 4.3).

No se dispone de resultados de ensayos clínicos o *in vitro* para posaconazol, el cual no se recomienda para tratamiento concomitante con Pradaxa.

Inductores de la gp-P

Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se deben evitar (ver secciones 4.4 y 5.2).

Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.

Otros medicamentos que afectan la gp-P

Los inhibidores de la proteasa, incluyendo ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa, afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa.

Sustrato de la gp-P

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs)

Los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY.

pH gástrico

Pantoprazol: al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de la concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Pradaxa.

Ranitidina: la administración de ranitidina conjuntamente con Pradaxa no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Pradaxa no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Pradaxa.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embrionofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pradaxa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el estudio pivotal para investigar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12.042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De ellos, 6.059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5.983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

En total, un 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica (tratamiento a largo plazo hasta 3 años) experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 16,5 % en pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica.

Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es baja, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas identificadas del programa de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Disminución de hemoglobina	Poco frecuente
Trombocitopenia	Poco frecuente
Disminución de hematocrito	Rara

Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente
Exantema	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara
Angioedema	Rara
Urticaria	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	
Hematoma	Poco frecuente
Hemorragia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuente
Hemoptisis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente
Dolor abdominal	Frecuente
Diarrea	Frecuente
Dispepsia	Frecuente
Náusea	Frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Disfagia	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Poco frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Rara
Hiperbilirrubinemia	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia de la piel	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Rara
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Rara
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia traumática	Rara
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara

Sangrado

La tabla 5 muestra los episodios de sangrado divididos en sangrado mayor y cualquier sangrado, en el estudio pivotal para evaluar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Sangrado mayor	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Sangrado intracraneal	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Sangrado GI	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Sangrado mortal	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Sangrado menor	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Cualquier sangrado	1.754 (14,74 %)	1.993 (16,56 %)	2.166 (18,37 %)

Se definió como sangrado mayor si cumplía uno o más de los siguientes criterios:

Sangrado asociado a una reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 20 g/l o que conduce a una transfusión de al menos 2 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos.

Sangrado sintomático en un área u órgano críticos: intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intra-articular o sangrado pericardial.

Los sangrados mayores se clasificaron como críticos si cumplían uno o más de los siguientes criterios: sangrado mortal, sangrado intracraneal sintomático, reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 50 g/l, transfusión de al menos 4 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos, sangrado asociado a hipotensión que requiera el uso de medicamentos inotrópicos por vía intravenosa, sangrado que precise intervención quirúrgica.

Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día o a 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con warfarina [$p < 0,05$]. Ambas dosis de dabigatrán etexilato tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mayores significativamente más bajo en comparación con warfarina (cociente de riesgos 0,80 [$p=0,0026$]). Los sujetos aleatorizados a recibir 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrado GI significativamente más alto en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,47 [$p=0,0008$]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años.

El beneficio clínico de dabigatrán, en relación con la prevención del ictus y de la embolia sistémica y el riesgo menor de HIC en comparación con warfarina, se preserva a lo largo de todos los subgrupos individuales, p. ej. insuficiencia renal, edad, uso de medicación concomitante como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que ciertos subgrupos de pacientes tienen un riesgo más alto de sangrado mayor cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado para dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato.

Infarto de miocardio

En el estudio RE-LY, en comparación con warfarina, el índice anual de infarto de miocardio para dabigatrán etexilato aumentó de 0,64 % (warfarina) a 0,82 % (dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día)/ 0,81 % (dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día) (ver sección 5.1).

4.9 Sobredosis

Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. No existe ningún antídoto específico para dabigatrán. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. A criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Se puede considerar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA), Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los medicamentos de reversión sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.

Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antitrombóticos, inhibidores directos de trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos

En estudios *in vivo* y *ex vivo* llevados a cabo en animales se ha demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del dabigatrán tras la administración intravenosa y del dabigatrán etexilato tras la administración oral en diversos modelos animales de trombosis.

En base a los estudios de fase II, existe una clara relación entre la concentración de dabigatrán en plasma y el grado del efecto anticoagulante. Dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas.

El TCE puede proporcionar una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

El TTPa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba del TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Valores altos del TTPa deben interpretarse con precaución.

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario, determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, fue 175 ng/ml, con un rango de 117-275 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, determinada en el punto mínimo por la mañana, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de media 91,0 ng/ml, con un rango de 61,0-143 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

Para pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados para la prevención del ictus y de la ES con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día:

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán determinado en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de aproximadamente 200 ng/ml,
- un TCE en el valle (10-16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 3 veces el límite superior de la normalidad, refleja el percentil 90 del observado de una prolongación del TEC de 103 segundos,
- un ratio de TTPa superior a 2 veces el límite superior de la normalidad (una prolongación del TTPa de aproximadamente 80 segundos), en el valle (10-16 horas después de la última toma), refleja el percentil 90 de las observaciones.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato deriva del estudio RE-LY (Evaluación Randomizada del tratamiento anticoagulante a Largo plazo), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ictus y ES de moderado a alto. El objetivo principal de este estudio fue determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración combinado de ictus y ES. También se analizó la superioridad estadística.

En el estudio RE-LY, un total de 18.133 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años y un índice CHADS₂ medio de 2,1. La población de pacientes fue un 64 % de hombres, un 70 % de caucásicos y un 16 % de asiáticos. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 64,4 % (mediana de TTR 67 %).

El estudio RE-LY demostró que el dabigatrán etexilato, a una dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de HIC, sangrado total y sangrado mayor. La dosis de 150 mg dos veces al día reduce significativamente el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico, muerte vascular, HIC y sangrado total en comparación con warfarina. Los índices de sangrados mayores con esta dosis fueron comparables a los de warfarina. Los índices de infarto de miocardio fueron ligeramente superiores con dabigatrán etexilato 110 mg administrados dos veces al día y 150 mg administrados dos veces al día en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,29; p=0,0929 y cociente de riesgos 1,27; p=0,1240, respectivamente). Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para dabigatrán en comparación con warfarina disminuyeron.

Las tablas 6-8 muestran los detalles de los resultados clave en la población global.

Tabla 6: Análisis del primer episodio de ictus o embolia sistémica (criterio principal de valoración) durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Ictus y/o ES			
Incidencias (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Cociente de riesgos sobre warfarina (IC 95 %)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
Valor de probabilidad para la superioridad	p=0,2943	p=0,0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 7: Análisis del primer episodio de ictus isquémicos o hemorrágicos durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Ictus			
Incidencias (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
valor de probabilidad	0,3828	0,0001	
SEE			
Incidencias (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
valor de probabilidad	0,3099	0,1582	
Ictus isquémico			
Incidencias (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %))	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
valor de probabilidad	0,3139	0,0296	
Ictus hemorrágico			
Incidencias (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
valor de probabilidad	<0,001	<0,001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 8: Análisis de la supervivencia por cualquier causa y cardiovascular durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Mortalidad por cualquier causa			
Incidencias (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
valor de probabilidad	0,1308	0,0517	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
valor de probabilidad	0,2081	0,0430	

% se refiere al índice de episodios anuales

Las tablas 9-10 muestran los resultados de los principales criterios de valoración de la eficacia y la seguridad en las subpoblaciones relevantes:

Para el criterio principal de valoración, ictus y ES, no se identificaron subgrupos (p. ej. edad, peso, sexo, función renal, raza, etc.) con un cociente de riesgos diferente en comparación con la warfarina.

Tabla 9: Cociente de riesgos y IC 95 % para ictus/ES por subgrupos

Criterio de valoración	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día vs. warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día vs. warfarina
Edad (años)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
$65 \leq y < 75$	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)
ACr (ml/min)		
$30 \leq y < 50$	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
$50 \leq y < 80$	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)

Para el sangrado mayor, principal criterio de valoración de seguridad, hubo una interacción del efecto del tratamiento y la edad. El riesgo relativo de sangrado con dabigatrán en comparación con warfarina aumentó con la edad. El riesgo relativo fue superior en pacientes ≥ 75 años. El uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de episodios de sangrado mayor con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. No hubo ninguna interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice CHADS₂.

Tabla 10: Cociente de riesgos y IC 95% para sangrados mayores por subgrupos

Criterio de valoración	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día vs. warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día vs. warfarina
Edad (años)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
$65 \leq y < 75$	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)
ACr (ml/min)		
$30 \leq y < 50$	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
$50 \leq y < 80$	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)
Uso de AAS	0,85 (0,68, 1,05)	0,92 (0,75, 1,14)
Uso de clopidogrel	0,88 (0,56, 1,37)	0,95 (0,62, 1,46)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos en la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Origen étnico

No se han observado diferencias étnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Ensayos clínicos para la prevención de tromboembolismo en pacientes con prótesis valvulares cardíacas

Un ensayo clínico de fase II estudió dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomáticas/ asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente post-operados, los sangrados mayores se manifestaron principalmente en forma de derrames pericárdicos hemorrágicos, especialmente en pacientes que iniciaron el tratamiento con dabigatrán etexilato de forma temprana (esto es, el Día 3) después de la cirugía de sustitución de una válvula cardíaca (ver sección 4.3).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas, constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de Pradaxa fue del 6,5 %, aproximadamente.

Tras la administración oral de Pradaxa en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la $C_{máx.}$ entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

Absorción

En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria del dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, con un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia GI y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación oral del medicamento. Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento HPMC de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos (p. ej. espolvoreados sobre la comida o en bebidas) (ver sección 4.2).

Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34 %-35 %). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada.

La $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis.

Como se muestra en la tabla 11, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Biotransformación

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radioactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 %-94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

El dabigatrán se conjuga y forma acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En estudios de fase I, la exposición (AUC) a dabigatrán tras la administración oral de Pradaxa es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30-50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal grave (ACr 10-30 ml/min), la exposición (AUC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Tabla 11: Semivida de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal

Tasa de filtración glomerular (ACr) [ml/min]	Media geométrica (CV geométrico %; rango) semivida [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Se investigó el aclaramiento de dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 ml/min, con una duración de 4 horas y un flujo sanguíneo de 200 ml/min o 350-390 ml/min. Esto resultó en una eliminación del 50 % al 60 % de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de fármaco eliminado mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo sanguíneo de 300 ml/min. La actividad anticoagulante de dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

El ACr mediano en RE-LY fue de 68,4 ml/min. Casi la mitad (45,8 %) de los pacientes RE-LY tuvieron un ACr > 50-< 80 ml/min. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30-50 ml/min) tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas pre y post-administración de dabigatrán 2,29 veces y 1,81 veces mayores, respectivamente, en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal (ACr ≥ 80 ml/min).

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I efectuados en pacientes de edad avanzada mostraron un incremento del 40 % al 60 % de la AUC y de más del 25 % de la C_{máx} en comparación con sujetos jóvenes.

En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición a dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos < 65 años, en comparación con sujetos entre 65 y 75 años (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

No se apreció ningún cambio en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles (ver secciones 4.2 y 4.4).

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron un 20 % inferiores en pacientes con un peso corporal > 100 kg en comparación con 50-100 kg. La mayoría (80,8 %) de los sujetos estuvo en la categoría ≥ 50 kg y < 100 kg, sin haberse detectado ninguna diferencia clara (ver secciones 4.2 y 4.4). Los datos clínicos disponibles en pacientes ≤ 50 kg son limitados.

Sexo

En pacientes con fibrilación auricular, las mujeres tuvieron de media unas concentraciones mínima y post-dosificación un 30 % mayores. No se requiere ajuste de dosis (ver sección 4.2).

Origen étnico

En lo referente a la farmacocinética y la farmacodinamia de dabigatrán, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente significativas entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Interacciones farmacocinéticas

El profármaco dabigatrán etexilato, pero no así el dabigatrán, es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Por consiguiente, se ha investigado el uso concomitante de inhibidores del transportador de la gp-P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina, dronedarona, ticagrelor y ketoconazol) e inductores (rifampicina) (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Ello se ha confirmado mediante estudios *in vivo* efectuados en voluntarios sanos, quienes no mostraron interacción alguna entre este tratamiento y los siguientes principios activos: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron debidos al efecto farmacodinámico magnificado de dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En estudios pre y post natales, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En estudios toxicológicos durante toda la vida en ratas y ratones, no se observó evidencia de potencial carcinogénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

- Ácido tartárico
- Goma arábiga
- Hipromelosa
- Dimeticona 350
- Talco
- Hidroxipropilcelulosa

Cubierta de la cápsula

- Carragenina
- Cloruro de potasio
- Dióxido de titanio
- Carmín de indigo (E 132)
- Amarillo anaranjado (E 110)

- Hipromelosa
- Agua purificada

Tinta de impresión negra

- Goma laca (Shellac)
- Alcohol n-butílico
- Alcohol isopropílico
- Alcohol desnaturalizado industrial
- Óxido de hierro negro (E 172)
- Agua purificada
- Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blíster y frasco: 3 años.

Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse en los 4 meses siguientes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de cartón que contienen 10 x 1, 30 x 1 ó 60 x 1 cápsulas duras, un envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) y un envase múltiple que contiene 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blisters unidos de aluminio perforados. Además, envases de cartón que contienen 6 tiras de blíster (60 x 1) en blisters blancos unidos de aluminio perforados. El blíster consiste en una cubierta de aluminio recubierta con copolímero acrílico de cloruro de polivinilo-acetato de polivinilo (PVCAC acrilato) en contacto con el producto y una lámina de aluminio inferior con policloruro de vinilo (PVC) en contacto con el producto.

Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster:

- Extraiga las cápsulas duras desprendiendo la lámina posterior del blíster.
- No presione las cápsulas duras a través de la lámina del blíster.
- No desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula dura sea necesaria.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco:

- Presionar y girar para abrir

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01 de agosto de 2011
Fecha de la última renovación: 17 de enero de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

15 de julio de 2013

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.