

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Pradaxa®150 mg (Etelixato de dabigatrán)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 6 blíster de AL/AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO, S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-12-117-B01
Fecha de Inscripción:	3 de agosto de 2012
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Etelixato de dabigatrán (eq. a 172,95 mg de mesilato de etelixato de dabigatrán)	150,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años;
Insuficiencia cardíaca (\geq clase II en la escala NYHA);
Diabetes mellitus;
Hipertensión.
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia renal grave ($ACr < 30$ ml/min) en pacientes adultos.
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 circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular.

Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.

Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir.

Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Precauciones:

Riesgo hemorrágico

El dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el 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. 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.

Para pacientes adultos en situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab). En pacientes adultos, otras opciones posibles son sangre entera fresca o plasma fresco congelado, concentrados de factores de la coagulación (activados o no activados), factor VIIa recombinante o concentrados de plaquetas. "Praxbind está disponible localmente solo a través de permisos de importación especial".

En ensayos clínicos, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave. Se observó un aumento del riesgo en las personas de edad avanzada (≥ 75 años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (ver también tabla 1) son medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Tabla 1. Factores de riesgo que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

	Factor de riesgo
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p>Principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (30-50 ml/min ACr) • Inhibidores potentes de la gp-P. • Medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor) <p>Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (<50 kg) en pacientes adultos
Interacciones farmacodinámicas	<ul style="list-style-type: none"> • AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel • AINE • ISRS o ISRSN • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procedimientos 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, traumatismo mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

En pacientes adultos <50 kg los datos disponibles son limitados.

No se ha estudiado el uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores de la gp-P en pacientes pediátricos, pero puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico

Para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas.

Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINE, antiagregantes, ISRS y ISRSN, que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. El dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos de sangrado.

Monitorización clínica estrecha

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (Ver tabla más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar dabigatrán etexilato simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con disminución de la función renal.

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado en pacientes tratados de forma concomitante con AINE.

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia y puede considerarse el uso del agente de reversión específico (idarucizumab) en pacientes adultos. "Praxbind está disponible localmente solo a través de permisos de importación especial".

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI.

Parámetros analíticos de la coagulación

Aunque, en general, este medicamento no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la anticoagulación debida al dabigatrán puede ser de ayuda para detectar una exposición excesiva al dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales.

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 los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas. La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato y se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas del INR.

La tabla 2 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia.

Tabla 2 Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP
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

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 o TTPa que no excede el límite superior de la normalidad (LSN), de acuerdo con el intervalo de referencia local.

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 interrupción temporal del dabigatrán etexilato.

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos. No es necesario interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) en pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular.

Se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización de la anticoagulación. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse. Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) del dabigatrán para pacientes adultos. "Praxbind está disponible localmente solo a través de permisos de importación especial".

La terapia de reversión del dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con dabigatrán etexilato se puede reiniciar 24 horas después de la administración de idarucizumab, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada. "Praxbind está disponible localmente solo a través de permisos de importación especial".

Cirugía o intervenciones subagudas

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 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.

Cirugía programada

Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir dabigatrán etexilato 2-4 días antes de la cirugía.

La tabla 3 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Tabla 3 Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender dabigatrán etexilato 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)

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.

Fase posoperatoria

El tratamiento con dabigatrán etexilato se debe reanudar o iniciar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre exposición, en particular aquellos pacientes con disminución de la función renal (ver también tabla 3), deben ser tratados con precaución.

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

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

Insuficiencia hepática

Se excluyó a los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN de los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por tanto, no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia.

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se debe evitar.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como dabigatrán etexilato en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Infarto de miocardio (IM)

En el estudio de fase III RE-LY (prevención del ictus en fibrilación auricular, ver sección 5.1), el índice global de 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 el dabigatrán de un 29 % y un 27 % en comparación con la 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 ≥ 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.

En los tres estudios de fase III de TVP/EP con control activo, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en aquellos que recibieron warfarina: 0.4 % frente a 0.2 % en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE COVER II; y 0.8 % frente a 0.1 % en el ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio ($p = 0.022$).

En el estudio RE-SONATE, que comparó el dabigatrán etexilato con un placebo, el índice de IM fue de 0.1 % para los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato y de 0.2 % para los pacientes que recibieron placebo.

Pacientes con cáncer activo (TVP/EP)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes tratados para TVP/ EP y con cáncer activo.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

El dabigatrán etexilato se ha evaluado en ensayos clínicos en un total de aproximadamente 64.000 pacientes, de los cuales aproximadamente 35.000 fueron tratados con dabigatrán etexilato.

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), un 14 % de los pacientes tratados para TVP/EP y un 15 % de los pacientes tratados para la prevención de TVP/EP experimentaron reacciones adversas.

Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en aproximadamente un 16.6 % en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y de la embolia sistémica y un 14.4 % en pacientes adultos

tratados para TVP/EP. Además, el sangrado se produjo en un 19.4 % de los pacientes en el ensayo RE-MEDY de prevención de TVP/EP (pacientes adultos) y en un 10.5 % de los pacientes en el ensayo RE-SONATE de prevención de TVP/EP (pacientes adultos).

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases del sistema de clasificación de órganos (SOC), en las tablas 10-13 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 estudios y de datos de poscomercialización en las indicaciones de prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC) 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).

Tabla 4. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	Frecuencia	
	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	Tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	Frecuente	Poco frecuente
Disminución de hemoglobina	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trombocitopenia	Poco frecuente	Rara
Disminución de hematocrito	Rara	Frecuencia no conocida
Neutropenia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente	Poco frecuente
Exantema	Poco frecuente	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente	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	Poco frecuente	Rara
Trastornos vasculares		
Hematoma	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente

Dolor abdominal	Frecuente	Poco frecuente
Diarrea	Frecuente	Poco frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Frecuente	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Poco frecuente	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Poco frecuente	Rara
Trastornos hepato biliares		
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Rara	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hemorragia de la piel	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Hemartrosis	Rara	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria	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
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Hemorragia traumática	Rara	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara	Rara

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de sangrado

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de dabigatrán etexilato puede asociarse a un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y la intensidad (incluido un desenlace mortal) varían en función de la localización y del grado o extensión del sangrado y/o anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej., gastrointestinal, genitourinaria) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento con AVK. Por tanto, además de una monitorización clínica adecuada, es útil realizar análisis clínicos de hemoglobina/hematocrito para detectar un sangrado oculto. El riesgo de sangrados puede ser mayor en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos que presentan insuficiencia renal moderada y/o que están recibiendo

un tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia o inhibidores potentes de la gp-P. Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y shock inexplicable.

Se han notificado con dabigatrán etexilato complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión y nefropatía asociada a anticoagulantes en pacientes con factores de riesgo predisponentes. Por consiguiente, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento anticoagulante. Para pacientes adultos se dispone de un agente de reversión específico para el dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)

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 tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

Tabla 5. Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico 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	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Sangrado intracraneal	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Sangrado GI	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Sangrado mortal	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Sangrado menor	1,566 (13.16 %)	1,787 (14.85 %)	1,931 (16.37 %)
Cualquier sangrado	1,759 (14.78 %)	1,997 (16.60 %)	2,169 (18.39 %)

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 potencialmente mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con la 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 la warfarina (cociente de riesgos instantáneos 0.81 [$p=0.0027$]). 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 la warfarina (cociente de riesgos instantáneos 1.48 [$p = 0.0005$]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años.

El beneficio clínico del dabigatrán, en relación con la prevención del ictus y de la embolia sistémica y el riesgo menor de HIC en comparación con la warfarina, se preserva a lo largo de todos los subgrupos individuales, p. ej. insuficiencia renal, edad, uso de medicamentos concomitantes 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 el dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato.

Tratamiento de la TVP y de la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (tratamiento de TVP/EP)

La tabla 6 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotales agrupados RE-COVER y RE COVER II para evaluar el tratamiento de la TVP y de la EP. En los

estudios agrupados, las variables principales de seguridad de sangrado mayor, sangrado mayor o clínicamente relevante y cualquier sangrado fueron significativamente menores que con la warfarina a un valor nominal alfa del 5 %.

Tabla 6. Episodios de sangrado en los estudios RE-COVER y RE COVER II para evaluar el tratamiento de la TVP y de la EP

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina	Cociente de riesgos instantáneos frente a warfarina (intervalo de confianza del 95 %)
Pacientes incluidos en el análisis de seguridad	2,456	2,462	
Episodios de sangrado mayor	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Sangrado intracraneal	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)
Sangrado GI mayor	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)
Sangrado potencialmente mortal	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Cualquier sangrado	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Cualquier sangrado GI	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Los episodios de sangrado para ambos tratamientos se contabilizan desde la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina después de la interrupción del tratamiento parenteral (únicamente el período de tratamiento oral). Esto incluye todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Se incluyen todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina excepto aquellos que se produjeron durante el período de solapamiento entre la warfarina y el tratamiento parenteral.

La tabla 7 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-MEDY para evaluar la prevención de la TVP y de la EP. Algunos episodios de sangrado (ESM/ESCR; cualquier sangrado) fueron significativamente más bajos a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Tabla 7. Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la TVP y de la EP

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina	Cociente de riesgos instantáneos frente a warfarina (intervalo de confianza del 95%)
Pacientes tratados	1,430	1,426	
Episodios de sangrado mayor	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Sangrado intracraneal	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	No se puede calcular*
Sangrado GI mayor	4 (0.3%)	8 (0.5%)	No se puede calcular*
Sangrado potencialmente mortal	1 (0.1 %)	3 (0.2 %)	No se puede calcular*
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 (0.41, 0.72)
Cualquier sangrado	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Cualquier sangrado GI	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

* El cociente de riesgos instantáneos no se puede estimar dado que no hay ningún episodio en ninguna cohorte/tratamiento.

La tabla 8 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y de la EP. El índice de la combinación de ESM/ESCR y el índice de cualquier sangrado fue significativamente más bajo a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron placebo en comparación con aquellos que recibieron dabigatrán etexilato.

Tabla 8. Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y de la EP

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Placebo	Cociente de riesgos instantáneos frente a placebo (intervalo de confianza del 95%)
Pacientes tratados	684	659	
Episodios de sangrado mayor	2 (0.3 %)	0	No se puede calcular*
Sangrado intracraneal	0	0	No se puede calcular*
Sangrado GI mayor	2 (0.3 %)	0	No se puede calcular*
Sangrado	0	0	No se puede

potencialmente mortal			calcular*
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Cualquier sangrado	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Cualquier sangrado GI	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

* El cociente de riesgos instantáneos no se puede estimar dado que no hubo ningún episodio en ningún tratamiento.

Agranulocitosis y neutropenia

Se han notificado agranulocitosis y neutropenia muy raras veces durante el uso posterior a la aprobación del dabigatrán etexilato. Debido a que las reacciones adversas se notifican en el marco de la vigilancia poscomercialización a partir de una población de tamaño incierto, no es posible determinar de forma fiable su frecuencia. La tasa de notificación estimada fue de 7 acontecimientos por 1 millón de pacientes-años para la agranulocitosis y de 5 acontecimientos por 1 millón de pacientes-años para la neutropenia.

Posología y modo de administración:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular) Tratamiento de la TVP y de la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestran en la tabla 9

Tabla 9. Recomendaciones posológicas para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

	Recomendación posológica
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)	300 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día
Tratamiento de la TVP y de la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)	300 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días
Reducción recomendada de la dosis	
Pacientes de 80 años de edad o mayores	dosis diaria de 220 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día
Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante	
Se debe considerar la reducción de la dosis	
Pacientes de 75-80 años	se debe seleccionar la dosis diaria de dabigatrán etexilato de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia
Pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min)	
Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico	
Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia	

Para TVP/EP, la recomendación de utilizar 220 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico.

En caso de no tolerabilidad al dabigatrán etexilato, 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 o para TVP/EP.

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

En todos los pacientes y especialmente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), ya que en este grupo de edad puede ser frecuente la insuficiencia renal:

Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato 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).

También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche 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 dabigatrán etexilato, 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 que se debe utilizar para estimar la función renal (ACr en ml/min) es el método de Cockcroft-Gault.

Duración del uso

La duración del uso del dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Duración del uso para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

Indicación	Duración del uso
Prevención del ictus en fibrilación auricular	El tratamiento debe continuarse a largo plazo.
TVP/EP	La duración del tratamiento se debe individualizar después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia. La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP idiopática o EP.

Dosis olvidada

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.

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

El tratamiento con dabigatrán etexilato no se debe interrumpir sin recomendación médica.

Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia.

Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral.

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar el dabigatrán etexilato 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada [HNF] intravenosa).

Tratamiento con dabigatrán etexilato 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, se debe iniciar el AVK 3 días antes de suspender el dabigatrán etexilato

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

Puesto que el dabigatrán etexilato puede afectar al Índice Internacional Normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción del dabigatrán etexilato durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

Los AVK deben suspenderse. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el INR sea < 2.0.

Cardioversión (prevención del ictus en fibrilación auricular)

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

Ablación con catéter para fibrilación auricular (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Puede realizarse la ablación con catéter en pacientes que estén recibiendo tratamiento con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con colocación de endoprótesis vascular se pueden tratar con dabigatrán etexilato en combinación con antiagregantes plaquetarios tras alcanzar la hemostasia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Para las modificaciones de la dosis en esta población, ver tabla 1 anterior.

Pacientes con riesgo de hemorragia

Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia 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 puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva al dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con un riesgo alto de hemorragia, se recomienda una dosis reducida 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 gastroesofágico, se puede considerar una reducción de la dosis debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave.

Insuficiencia renal

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado.

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 dabigatrán etexilato 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 dabigatrán etexilato a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica.

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

No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con amiodarona o quinidina.

Se recomiendan reducciones de la dosis en pacientes que reciben concomitantemente verapamilo. En esta situación, el dabigatrán etexilato y el verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso

El ajuste de dosis no es necesario pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con un peso corporal <50 kg.

Sexo

El ajuste de dosis no es necesario.

Población pediátrica

El uso de dabigatrán etexilato en la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a FANV no es relevante.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.

Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones con transportadores

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 11) cause 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. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P.

Tabla 11. Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P	
Uso concomitante contraindicado	
Ketoconazol	El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC _{0-∞} y la C _{max} del dabigatrán en 2.38 veces y 2.35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2.53 veces y 2.49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.
Dronedarona	Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del AUC _{0-∞} y la C _{max} del dabigatrán aumentaron aproximadamente 2.4 veces y 2.3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2.1 veces y 1.9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	De acuerdo a los resultados in vitro, puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.
Glecaprevir/pibrentasvir	Se ha demostrado que el uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición al dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.
No se recomienda el uso concomitante	
Tacrólimus	Se ha observado que, in vitro, el tacrólimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. El dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrólimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everólimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrólimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.
Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante	
Verapamilo	Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C _{max} y el AUC del dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo. La mayor elevación en la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo,

	<p>administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la Cmax de aproximadamente 2.8 veces y del AUC de aproximadamente 2.5 veces. El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la Cmax de aproximadamente 1.9 veces y del AUC de aproximadamente 1.7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la Cmax de aproximadamente 1.6 veces y del AUC de aproximadamente 1.5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la Cmax de aproximadamente 1.1 veces y del AUC de aproximadamente 1.2 veces). La completa absorción del dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.</p>
Amiodarona	<p>Al administrar dabigatrán etexilato 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 Cmax del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1.6 veces y 1.5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de la amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver las secciones 4.2 y 4.4).</p>
Quinidina	<p>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_{T,ss} y la Cmax,ss del dabigatrán se incrementaron de media 1.53 veces y 1.56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento de aproximadamente 1.19 veces en el AUC y de aproximadamente 1.15 veces en la Cmax.</p>
Ticagrelor	<p>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 Cmax del dabigatrán aumentaron 1.73 veces y 1.95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición al dabigatrán es de 1.56 veces y 1.46 veces para la Cmax y el AUC, respectivamente.</p> <p>La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el AUC_{T,ss} y la Cmax,ss del dabigatrán en 1.49 veces y 1.65 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del AUC_{T,ss} y la Cmax,ss del dabigatrán se redujo a 1.27 veces y 1.23 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar el ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg del dabigatrán etexilato aumentó el AUC_{T,ss} y la Cmax,ss ajustadas de dabigatrán en 1.26 veces y 1.29 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo.</p>

Posaconazol	El posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.
Inductores de la gp-P	
Debe evitarse el uso concomitante.	
P. ej., rifampicina, hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoína	Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones de dabigatrán. 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, causando una exposición de dabigatrán próxima a la referencia el día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.
Inhibidores de la proteasa como el ritonavir	
No se recomienda el uso concomitante	
P. ej., 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 dabigatrán etexilato.
Sustrato de la gp-P	
Digoxina	En un ensayo realizado en 24 sujetos sanos, al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición al dabigatrán.

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

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

A partir de los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY, 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. Además, el uso concomitante de los antiagregantes, AAS o clopidogrel duplicó aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido o durante la ablación con catéter para fibrilación auricular.

Tabla 12. Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

AINE	Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia 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 AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos voluntarios, 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, el AUC _{T,ss} y la C _{max,ss} del dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto del dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto del clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el AUC _{T,ss} y la C _{max,ss} del dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).
AAS	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).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como la 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 al dabigatrán fue ligeramente menor que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad antiFXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento 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 pretratamiento con enoxaparina.

Otras interacciones

Tabla 13. Otras interacciones

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)	
ISRS, ISRSN	Los ISRS y los ISRSN aumentaron el riesgo de sangrado en el estudio RE-LY en todos los grupos de tratamiento.
Sustancias que influyen en el pH gástrico	
Pantoprazol	Al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del AUC del 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 pareció reducir la eficacia de Pradaxa.
Ranitidina	La administración de ranitidina conjuntamente con dabigatrán etexilato no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción del dabigatrán.

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 tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con el dabigatrán.

Uso en embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Pradaxa en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

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

Lactancia

No existen datos clínicos sobre el efecto del 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 realizados 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 postnatal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La influencia del dabigatrán etexilato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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. Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas del TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán, también en el caso de que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. 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).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento con dabigatrán etexilato y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para pacientes adultos en situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico del dabigatrán (ver sección 4.4). "Praxbind está disponible localmente solo a través de permisos de importación especial".

Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no-activados) o de factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante del 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 concentrados de los factores de coagulación 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.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B01AE07.

Grupo farmacoterapéutico: B: Sangre y órganos formadores de sangre; B01: Agentes antitrombóticos; B01A: Agentes antitrombóticos; B01AE: Inhibidores directo de trombina.

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 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. El dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada y cuantitativa proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas. Cuando la prueba del TTd calibrada proporciona un resultado de concentración plasmática de dabigatrán en el límite de cuantificación o por debajo de este, se debe considerar una prueba de coagulación adicional como por ejemplo el TT, el TCE o el TTPa.

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. Aunque valores altos del TTPa deben interpretarse con precaución, un valor alto del TTPa indica que el paciente está anticoagulado.

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 ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)

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 FANV tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica 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 TCE 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.

Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)

En pacientes tratados para la TVP y la EP con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, la media geométrica de la concentración valle de dabigatrán, determinada durante las 10-16 horas después de la dosis, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de 59.7 ng/ml, con un rango de 38.6-94.5 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). Para el tratamiento de la TVP y de la EP 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 146 ng/ml,

Un TCE en el valle (10-16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 2,3 veces respecto al valor basal refleja el percentil 90 del observado de una prolongación del TCE de 74 segundos,

El percentil 90 del TTPa en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de 62 segundos, lo que sería 1.8 veces en comparación con el valor basal.

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la PE.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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 6 horas después de la administración en el periodo posoperatorio, 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 solo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción del 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 C_{max} y el AUC fueron proporcionales a la dosis.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % después de una dosis única y en un 37 % en el estado estacionario en comparación con la formulación de las cápsulas 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 del dabigatrán etexilato (ver sección 4.2).

Distribución

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

Biotransformación

El metabolismo y la excreción del 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 del 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 % y el 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. Solo 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.

Eliminación

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 observó una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis. Como se muestra en la tabla 14, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En estudios de fase I, la exposición (AUC) al dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato es aproximadamente 2.7 veces mayor en voluntarios adultos con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios adultos con insuficiencia renal grave (ACr 10-30 ml/min), la exposición (AUC) al dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida fue aproximadamente 2 veces más prolongada que las observadas en una población sin insuficiencia renal.

Tabla 22 Semivida del 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)

Además, se evaluó la exposición al dabigatrán (a las concentraciones mínima y máxima) en un estudio farmacocinético prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina [ACr] de 15-30 ml/min) que recibieron 75 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

Esta pauta posológica dio lugar a una media geométrica de la concentración mínima de 155 ng/ml (CV geométrico del 76.9 %) medida justo antes de la administración de la siguiente dosis y a una media geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico del 70.6 %) medida dos horas después de la administración de la última dosis.

Se investigó el aclaramiento del dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes adultos 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 sustancia eliminada mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo sanguíneo de 300 ml/min.

La actividad anticoagulante del dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

La mediana del ACr en RE-LY fue de 68.4 ml/min. Casi la mitad (45.8 %) de los pacientes del estudio RE-LY tuvieron un ACr > 50-< 80 ml/min. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 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).

La mediana del ACr en el estudio RE-COVER fue de 100.4 ml/min. El 21.7 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal leve (ACr > 50-< 80 ml/min) y el 4.5 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas pre administración en el estado estacionario de 1.8 veces y 3.6 veces mayores en comparación con los pacientes con un ACr > 80 ml/min, respectivamente. Se observaron valores similares para el ACr en el estudio RE-COVER II.

La mediana del ACr en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE fue de 99.0 ml/min y 99.7 ml/min, respectivamente. El 22.9 % y el 22.5 % de los pacientes tuvieron un ACr > 50-< 80 ml/min, y el 4.1 % y el 4.8 % tuvieron un ACr entre 30 y 50 ml/min en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE.

Pacientes de edad avanzada

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

En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición al 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 de entre 65 y 75 años.

Insuficiencia hepática

No se apreció ningún cambio en la exposición al dabigatrán en 12 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles.

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron un 20 % inferiores en pacientes adultos 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. Los datos clínicos disponibles en pacientes adultos <50 kg son limitados.

Sexo

En pacientes con fibrilación auricular, las mujeres tuvieron de media unas concentraciones mínima y posdosificación un 30 % mayores. No se requiere ajuste de dosis.

Origen étnico

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

Interacciones farmacocinéticas

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).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

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.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 29 de febrero de 2024.