

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PRADAXA ® 75 mg (Etexilato de dabigatrán)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	75 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
Fabricante, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-11-032-B01
Fecha de Inscripción:	9 de marzo de 2011
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Dabigatran etexilato (eq. a 86,48 mg de dabigatran etexilato mesilato)	75 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 mL/min)

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 de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto

Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia

Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona

Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante

Precauciones:

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 electivas. 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 CrCL), una edad ≥ 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

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

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 recaptura de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs).

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.

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

Tabla 1: Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	Principales: Insuficiencia renal moderada (30-50 mL/min CrCL) Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados) Secundarios: Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	AAS AINES Clopidogrel ISRSs o ISRSNs Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	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.

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

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

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 interrumpir el tratamiento con Pradaxa.

En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados.

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia.

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

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 excedan 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.

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 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. Esto debe considerarse

antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Fase preoperatoria

Si es necesaria una intervención aguda, se debe interrumpir 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.

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

Tabla 3 : Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

Función renal en (CrCL mL/min)	Vida Media (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)

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 postoperatoria

Dabigatrán etexilato se debe reanudar 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 insuficiencia renal moderada (CrCL 30-50 mL/min), 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 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.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

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).

Tabla 4: Reacciones adversas

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, incluyendo úlcera esofágica	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.

Tabla 5: Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado

	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).

Posología y modo de administración:

Posología

Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica (pTEVp cirugía ortopédica)

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 de 110 mg 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 de 110 mg 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.

El tratamiento se debe iniciar por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 75 mg, y se debe continuar posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total (artroplastia de rodilla) o 28-35 días en total (artroplastia de cadera):

Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, CrCL 30-50 mL/min) [ver Insuficiencia renal (pTEVp cirugía ortopédica)]

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 (pTEVp cirugía ortopédica)]

Pacientes de 75 años de edad o mayores [ver Pacientes de edad avanzada (pTEVp cirugía ortopédica)]

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 (pTEVp cirugía ortopédica):

En todos los pacientes:

Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (CrCL), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, CrCL < 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 (CrCL 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 CrCL de los pacientes antes y durante el tratamiento con Pradaxa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (pTEVp cirugía ortopédica)

El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 mL/min) está contraindicado.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCL 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.

Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica).

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. 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.

Pacientes de edad avanzada (pTEVp cirugía ortopédica)

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.

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 CrCL, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, CrCL < 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.).

Insuficiencia hepática (pTEVp cirugía ortopédica)

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. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia.

Peso (pTEVp cirugía ortopédica)

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 pero se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Sexo (pTEVp cirugía ortopédica)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario.

Cambio del tratamiento (pTEVp cirugía ortopédica)

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.

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa

Suspender el anticoagulante parenteral e iniciar 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 intravenosa (HNF)).

Población pediátrica (pTEVp cirugía ortopédica)

El uso de Pradaxa en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de eventos tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla no es relevante.

Dosis olvidada (pTEVp cirugía ortopédica)

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 (pTEVp cirugía ortopédica)

Pradaxa puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de Pradaxa 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.

Interacción con otros productos medicinales 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 y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona.

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial obstruido.

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 $AUC_{t,ss}$ 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 $AUC_{t,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 %.

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.

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.

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.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol y la dronedarona (ver sección 4.3). No se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus. Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, posaconazol, quinidina, verapamilo y ticagrelor).

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. El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado.

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.

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. 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.

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. 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.

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. 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.

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.

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 τ_{ss} y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces (+49% y 65%), respectivamente, en comparación con 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 τ_{ss} y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces (+27% y 23%), respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga.

La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el AUC τ_{ss} y la C_{max} ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.

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 y ciclosporina, los cuales están contraindicados.

Se ha encontrado que, *in vitro*, tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otros sustratos de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P. En base a estos datos, no se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus.

Posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando Pradaxa se administra simultáneamente con posaconazol. 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.

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.

Uso en Embarazo y lactancia:

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.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La influencia de Pradaxa 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 de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán, también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. 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. 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 de volumen sanguíneo.

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 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 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.

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.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: B01AE07

Grupo farmacoterapéutico: antitrombóticos, inhibidores directos 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 esterases 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 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 éste, 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 (para los límites de TTPa ver tabla 2) 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 un estudio específico realizado exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 mL/min) tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato QD (una vez al día), la media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, medida al final del intervalo de dosificación, fue de media 47.5 ng/mL, con un rango de 29.6-72.2 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
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 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
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 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 para 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).

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 $C_{\text{máx}}$ 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 % después de una dosis única y en un 37 % en el estado estacionario 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).

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 $C_{\text{máx}}$ 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 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.

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)

Además, se evaluó la exposición a 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 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.

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.

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. 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).

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:

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

Se debe separar un blíster individual de la tira de blíster a través de la línea perforada.

Se debe desprender la lámina posterior y extraer la cápsula.

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.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2019.