

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabidose 75 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 4 mg de manitol (E421).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas con la tapa y cuerpo opacos de color rosa, de tamaño 2, conteniendo una mezcla de pellets de ácido tartárico y un granulado que contiene el dabigatran etexilato y excipientes. Las cápsulas están impresas con la inscripción “DA75”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Las dosis recomendadas de Dabidose y la duración del tratamiento para la prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Recomendaciones posológicas y duración del tratamiento para la prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica

	Inicio del tratamiento el día de la intervención quirúrgica 1-4 horas después de la finalización de la intervención	Inicio de la dosis de mantenimiento el primer día después de la intervención quirúrgica	Duración de la dosis de mantenimiento
Pacientes tras una artroplastia de rodilla	una única cápsula de 110 mg de Dabidose	220 mg de Dabidose una vez al día,	10 días

programada		administrados en 2 cápsulas de 110 mg	28-35 días
Pacientes tras una artroplastia de cadera programada			
Reducción posológica recomendada			
Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min)	una única cápsula de 75 mg de Dabidose	150 mg de Dabidose una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 75 mg	10 días (artroplastia de rodilla) o 28-35 días (artroplastia de cadera)
Pacientes que reciben verapamilo*, amiodarona o quinidina de forma concomitante			
Pacientes de 75 años de edad o mayores			

* Para pacientes con insuficiencia renal moderada y con tratamiento concomitante con verapamilo, ver Poblaciones especiales

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 antes de y durante el tratamiento con Dabidose

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 Dabidose se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).
- 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).

El método que se debe utilizar para estimar la función renal (ACr en ml/min) es el método de Cockcroft-Gault.

Dosis olvidada

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.

Interrupción del tratamiento con Dabidose

El tratamiento con Dabidose 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 (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con Dabidose a un anticoagulante parenteral

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

Anticoagulantes parenterales a Dabidose

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)) (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), se recomienda una reducción de la dosis (ver tabla 1 anterior y las secciones 4.4 y 5.1).

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

Debe reducirse la dosis tal como se indica en la tabla 1 (ver también las secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Dabidose 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 Dabidose a 75 mg diarios (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada

Para los pacientes de edad avanzada (> 75 años) se recomienda una reducción de la dosis (ver tabla 1 anterior y las secciones 4.4 y 5.1).

Peso

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

Sexo

El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Dabidose se administra por vía oral.

Dabidose puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de Dabidose 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 (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo hemorrágico

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 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.

Para situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) (ver sección 4.9).

El uso de inhibidores de la agregación plaquetaria como 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.

Factores de riesgo

La Tabla 2 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Tabla 2: Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • inhibidores potentes de la gp-P (ver las secciones 4.3 y 4.5) • Medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor; ver sección 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel • AINES • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, traumatismo mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

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

Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico

Para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas, ver también sección 4.9.

Evaluación beneficio-riesgo

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. Dabidose únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del 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 2 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar Dabidose simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.5). Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado en pacientes tratados de forma concomitante con AINE (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento con Dabidose

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con Dabidose (ver también sección 4.3).

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 Praxbind (idarucizumab) (ver sección 4.9 Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas).

Reducción de la dosis

Se recomienda una reducción de la dosis tal como se indica en la sección 4.2.

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

En general, Dabidose 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.

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 (ver sección 5.1). La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Dabidose y se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas del INR.

La Tabla 3 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1)

Tabla 3: 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

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.

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 (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia

continúa estando alterada.

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 (Praxbind, idarucizumab) de Dabidose

La terapia de reversión de dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con Dabidose se puede reiniciar 24 horas después de la administración de Praxbind (idarucizumab), si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

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 Dabidose 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 Dabidose 2-4 días antes de la cirugía.

La Tabla 4 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Tabla 4: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

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

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 (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1).

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 Dabidose en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

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

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 deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2).

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-gluco proteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Este medicamento contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por capsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos 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 5) 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. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Tabla 5 Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P	
Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)	
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 inhibitor 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 (ver las secciones 4.2 y 4.4)	
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 (ver las secciones 4.2 y 4.4). La mayor elevación en la exposición al 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} 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 C _{max} de aproximadamente 1,9 veces y del AUC de aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C _{max} de aproximadamente 1,6 veces y del AUC de aproximadamente 1,5 veces). No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la C _{max} de aproximadamente 1,1 veces y del AUC de aproximadamente 1,2 veces). La completa absorción del dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.
Amiodarona	Al administrar dabigatrán 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} 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).
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 _{τ,ss} y la C _{max,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).
Claritromicina	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 C _{max} .
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} 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 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} 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 _{τ,ss} y la C _{max,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. 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,ss} ajustadas del dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo.
Posaconazol	El posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando Dabidose 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 Dabidose.
Sustrato de la gp-P	
Digoxina	En un ensayo realizado en 24 sujetos sanos, al administrar dabigatrán 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 ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Dabidose: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.3).

Tabla 6 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, 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 τ ,ss y la Cmax,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 τ ,ss y la Cmax,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 7 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 todos los grupos de tratamiento de un ensayo clínico de fase III que comparaba el dabigatrán con la warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY).
Sustancias que influyen en el pH gástrico	
Pantoprazol	Al administrar dabigatrán 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 dabigatrán en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no pareció reducir la eficacia de Dabidose
Ranitidina	La administración de ranitidina conjuntamente con dabigatrán 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 lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dabigatrán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Dabidose 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 Dabidose.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador, 6.684 pacientes fueron tratados con 150 mg o 220 mg diarios de dabigatran.

Los episodios notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose 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 8 muestra las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 8: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Disminución de hemoglobina	Frecuente
Anemia	Poco frecuente
Disminución de hematocrito	Poco frecuente
Trombocitopenia	Rara
Neutropenia	Frecuencia no conocida
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
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
Alopecia	Frecuencia no conocida
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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de sangrado

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de Dabidose 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 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 (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y shock inexplicable.

Se han notificado con dabigatrán 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. Se dispone de un agente de reversión específico para el dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable (ver sección 4.9).

La tabla 9 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 9: 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)

Agranulocitosis y neutropenia

Se han notificado agranulocitosis y neutropenia muy raras veces durante el uso posterior a la aprobación de dabigatrán. 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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

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

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Dabidose. 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 (ver sección 5.2).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento con Dabidose 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 situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de Dabidose, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de Dabidose (ver sección 4.4).

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada 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 sección 4.4, tabla 3) 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 programada (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastias de cadera) recibieron dabigatrán 75 mg o 110 mg en las 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 ó 220 mg una vez al día, habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después diariamente.

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

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

Los resultados de ambos ensayos demostraron que el efecto antitrombótico de dabigatrán 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 10). Se obtuvieron mejores resultados con la dosis de 220 mg, en que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que con enoxaparina (tabla 10).

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 10.

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 11.

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la tabla 12.

Tabla 10: 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 11: 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 12: 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)

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).

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

Absorción

En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria del dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, con un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación oral del medicamento. Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La 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 de dabigatrán etexilato (ver sección 4.2).

Distribución

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

Biotransformación

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radiactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 %-94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración. El dabigatrán se conjuga y forma acilglucuronidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronido y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

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 13, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

Tabla 13: 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 $C_{máx}$ en comparación con sujetos jóvenes. En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición a dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos < 65 años, en comparación con sujetos entre 65 y 75 años (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Peso corporal

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

Sexo

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

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Dabigatrán, la fracción activa de dabigatrán etexilato mesilato, es persistente en el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

- Celulosa microcristalina
- Croscarmelosa sódica
- Crospovidona
- Pellets de ácido tartárico
- Hidroxipropilcelulosa
- Manitol (E-421)
- Estearato de magnesio
- Talco

Cubierta de la cápsula

- Óxido de hierro rojo (E-172)
- Dióxido de titanio (E-171)
- Hipromelosa

Tinta de impresión negra

- Shellac
- Propilenglicol
- Solución fuerte de amoníaco
- Óxido de hierro negro (E-172)
- Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster y frasco: 2 años

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de cartón que contienen 30 y 60 cápsulas duras en blísters perforados unidos de aluminio.

Frasco de polietileno con desecante y relleno, con un tapón de polipropileno conteniendo 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PTR Pharma Consulting, Lda.
Rua Brito Pais, 8C,
1495-028 Algés,
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.