FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán etexilato Stadafarma 150 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras con tapa de color azul y cuerpo de color blanco o blanquecino, de tamaño 0, conteniendo pellets de color blanquecino a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥75 años; insuficiencia cardíaca (≥ clase II en la escala NYHA); diabetes mellitus; hipertensión.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad.

Para las formas farmacéuticas apropiadas según la edad, ver sección 4.2.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dabigatrán etexilato cápsulas se puede usar en adultos y pacientes pediátricos de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras.

Al cambiar entre las formulaciones puede ser necesario modificar la dosis prescrita. Se debe prescribir la dosis indicada en la tabla de posología pertinente de una formulación para la edad y el peso del niño.

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

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones posológicas para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

<table>
<tr><th></th><th>Recomendación posológica</th></tr>
<tr><td>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)</td><td>300 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día</td></tr>
<tr><td>Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)</td><td>300 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días</td></tr>
<tr><td><u>Reducción recomendada de la dosis</u></td><td></td></tr>
<tr><td>Pacientes de 80 años de edad o mayores</td><td rowspan="2">dosis diaria de 220 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día</td></tr>
<tr><td>Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante</td></tr>
<tr><td><u>Se debe considerar la reducción de la dosis</u></td><td></td></tr>
<tr><td>Pacientes de 75-80 años</td><td rowspan="4">se debe seleccionar la dosis diaria de dabigatrán etexilato de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia</td></tr>
<tr><td>Pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min)</td></tr>
<tr><td>Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico</td></tr>
<tr><td>Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia</td></tr>
</table>

Para TVP/EP, la recomendación de utilizar 220 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico. Ver más abajo y en las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2.

En caso de no tolerabilidad a dabigatrán etexilato, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular o para TVP/EP.

<u>Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con dabigatrán etexilato</u>

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

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (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).

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

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

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

Duración del uso

La duración del uso del dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Duración del uso para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

Indicación	**Duración del uso**
Prevención del ictus en fibrilación auricular	El tratamiento debe continuarse a largo plazo.
TVP/EP	La duración del tratamiento se debe individualizar después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP idiopática o EP.

Dosis olvidada

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

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

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

El tratamiento con dabigatrán etexilato no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

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

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:
Se debe 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 [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Tratamiento con dabigatrán etexilato a antagonistas de la vitamina K (AVK):
Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma:

- ACr ≥ 50 ml/min, se debe iniciar el AVK 3 días antes de suspender dabigatrán etexilato
- ACr ≥ 30-< 50 ml/min, se debe iniciar el AVK 2 días antes de suspender dabigatrán etexilato

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

AVK a dabigatrán etexilato:
Los AVK se deben suspender. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el INR sea <2,0.

Cardioversión (prevención del ictus en fibrilación auricular)

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

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

Puede realizarse la ablación con catéter en pacientes que estén recibiendo tratamiento con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (ver sección 5.1).

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

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con colocación de endoprótesis vascular se pueden tratar con dabigatrán etexilato en combinación con antiagregantes plaquetarios tras alcanzar la hemostasia (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con riesgo de hemorragia

Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de hemorragia o anemia). Se debe ajustar la dosis, a criterio del médico, tras la evaluación del beneficio y el riesgo potenciales para cada paciente a título individual (ver tabla 1 anterior). Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva al dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva al dabigatrán en pacientes con un riesgo alto

de hemorragia, se recomienda una dosis reducida de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando aparezca una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento.

Para sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico, se puede considerar una reducción de la dosis debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (ver tabla 1 anterior y sección 4.4).

Insuficiencia renal

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

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

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

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

Se recomiendan reducciones de la dosis en pacientes que reciben concomitantemente verapamilo (ver tabla 1 anterior y las secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, dabigatrán etexilato y el verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso

El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con un peso corporal <50 kg (ver sección 4.4).

Sexo

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

Población pediátrica

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

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

Para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos, el tratamiento se debe iniciar después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. Para la prevención del TEV recurrente, el tratamiento se debe iniciar después del tratamiento previo.

El dabigatrán etexilato en cápsulas se debe tomar dos veces al día, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de administración debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada de dabigatrán etexilato en cápsulas se basa en la edad y en el peso del paciente tal como se muestra en la tabla 3. La tabla muestra las dosis únicas que se deben administrar dos veces al día. La dosis se debe ajustar en función de la edad y del peso durante el tratamiento.

Tabla 3. Dosis única de dabigatrán etexilato en miligramos (mg) en función del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente para administrar dos veces al día

<table>
<tr><td rowspan="12">Peso [k g]</td><td></td><td colspan="10">Edad en años</td></tr>
<tr><td></td><td>De 8 a <9</td><td>De 9 a <10</td><td>De 10 a <11</td><td>De 11 a <12</td><td>De 12 a <13</td><td>De 13 a <14</td><td>De 14 a <15</td><td>De 15 a <16</td><td>De 16 a <17</td><td>De 17 a <18</td></tr>
<tr><td>>81</td><td colspan="10" rowspan="3">300 mg
en dos cápsulas de 150 mg
o
cuatro cápsulas de 75 mg</td></tr>
<tr><td>De 71 a <81</td></tr>
<tr><td>De 61 a <71</td></tr>
<tr><td>De 51 a <61</td><td colspan="10">260 mg
en una cápsula de 110 mg más una cápsula de 150 mg
o
una cápsula de 110 mg más dos cápsulas de 75 mg</td></tr>
<tr><td>De 41 a <51</td><td colspan="10">220 mg
en dos cápsulas de 110 mg</td></tr>
<tr><td>De 31 a <41</td><td colspan="10">185 mg
en una cápsula de 75 mg más una cápsula de 110 mg</td></tr>
<tr><td>De 26 a <31</td><td colspan="8" rowspan="2">150 mg
en una cápsula de 150 mg
o
dos cápsulas de 75 mg</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>De 21 a <26</td></tr>
<tr><td>De 16 a <21</td><td colspan="6" rowspan="2">Una cápsula de 110 mg</td><td colspan="4" rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>De 13 a <16</td></tr>
<tr><td>De 11 a <13</td><td>Una cápsula de 75 mg</td><td colspan="9"></td></tr>
</table>

Significa que no se puede hacer ninguna recomendación posológica

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento se debe calcular la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz.

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes pediátricos con una TFGe < 50 ml/min/1,73 m^2 está contraindicado (ver sección 4.3).

Los pacientes con una TFGe ≥ 50 ml/min/1,73 m^2 deben ser tratados con la dosis conforme a la tabla 3.

Durante el tratamiento, 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, administración conjunta con determinados medicamentos, etc.).

Duración del uso
La duración del tratamiento se debe individualizar en función de la evaluación beneficio/riesgo.

Dosis olvidada

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

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato
El tratamiento con dabigatrán etexilato no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes o a sus cuidadores que se pongan en contacto con el médico responsable del tratamiento si el paciente presenta síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

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

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:
Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar el dabigatrán etexilato 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej., heparina no fraccionada [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Tratamiento con dabigatrán etexilato a antagonistas de la vitamina K (AVK):
Los pacientes deben iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de suspender el dabigatrán etexilato. Puesto que el dabigatrán etexilato puede afectar al índice internacional normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción del dabigatrán etexilato durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:
Los AVK se deben suspender. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el INR sea <2,0.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral
Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar 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 las secciones 5.2 y 6.6).

Para pacientes pediátricos menores de 8 años o pacientes de edad avanzada que tengan dificultades para tragar o que no sepan tragar, existen en el mercado otras formulaciones para el tratamiento adecuadas a la edad, como:
- Dabigatrán etexilato granulado recubierto se puede utilizar en niños menores de 12 años en cuanto sean capaces de tragar alimentos blandos.
- Dabigatrán etexilato polvo y disolvente para solución oral solo se debe usar en niños menores de 1 año.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) en pacientes adultos
- TFGe < 50 ml/min/1,73 m^2 en pacientes pediátricos

- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (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 combinación de dosis fija de 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 pacientes adultos en situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico idarucizumab.
No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos.
La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. En pacientes adultos, otras opciones posibles son sangre entera fresca o plasma fresco congelado, concentrados de factores de la coagulación (activados o no activados), factor VIIa recombinante o concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

En ensayos clínicos, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave. Se observó un aumento del riesgo en las personas de edad avanzada (≥75 años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (ver también tabla 5) son medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico.

Factores de riesgo

La tabla 4 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Tabla 4. Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

	Factor de riesgo
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<u>Principales:</u> • Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (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) <u>Secundarios:</u> • Bajo peso corporal (<50 kg) en pacientes adultos
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel • AINE • ISRS o ISRSN • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/procedimientos con riesgos hemorrágicos especiales	• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, traumatismo mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

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

No se ha estudiado el uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores de la gp-P en pacientes pediátricos, pero puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.5).

<u>Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico</u>

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 AINE, antiagregantes, ISRS e ISRSN, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos de sangrado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes pediátricos con factores de riesgo, incluidos pacientes con meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos (ver sección 5.1). En estos pacientes, el dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio previsto supera los riesgos de hemorragia.

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 4 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar dabigatrán etexilato simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con función renal reducida (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 dabigatrán etexilato

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (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 (idarucizumab) en pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

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. En el caso de pacientes pediátricos, se deben seguir las recomendaciones recogidas en la información local del producto para los inhibidores de la bomba de protones.

Parámetros analíticos de la coagulación

Aunque, en general, dabigatrán etexilato no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la anticoagulación debida al dabigatrán puede ser de ayuda para detectar una exposición excesiva al dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales.
El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1).
La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato y se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas del INR.

La tabla 5 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia. No se conocen los valores umbrales correspondientes para pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 5. Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia.

Prueba (valor en el valle)	Indicación
	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP
TTd [ng/ml]	> 200
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	> 3
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad]	> 2
INR	No se debe realizar

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

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

Cirugía e intervenciones

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

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos. No es necesario interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) en pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular (ver sección 4.2).

Se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización de la anticoagulación. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver las 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 (idarucizumab) del dabigatrán etexilato para pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos.
La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

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

Cirugía o intervenciones subagudas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.

Cirugía programada

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

La tabla 6 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos

Tabla 6. Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos

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

Las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos

Función renal (TFGe en ml/min/1,73 m^2)	Suspender el dabigatrán antes de una cirugía programada
>80	24 horas antes
50 – 80	2 días antes
<50	No se ha estudiado a estos pacientes (ver sección 4.3).

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

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

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

Fase posoperatoria

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobreexposición, en particular aquellos pacientes con función renal reducida (ver también tabla 4) deben ser tratados con precaución (ver las 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 etexilato disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, estos deben ser tratados con precaución.

Insuficiencia hepática

Se excluyó a los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 LSN de los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por tanto, no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (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 debe evitar (ver las 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-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Infarto de miocardio (IM)

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

En los tres estudios de fase III de TVP/EP con control activo, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en aquellos que recibieron warfarina: 0,4 % frente a

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

0,2 % en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE-COVER II; y 0,8 % frente a 0,1 % en el ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio (p = 0,022).

En el estudio RE-SONATE, que comparó el dabigatrán etexilato con un placebo, el índice de IM fue de 0,1 % para los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato y de 0,2 % para los pacientes que recibieron placebo.

Pacientes con cáncer activo (TVP/EP, TEV pediátrico)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes tratados para TVP/EP y con cáncer activo. Se dispone de datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos con cáncer activo.

Población pediátrica

Para algunos pacientes pediátricos muy específicos, p.ej., pacientes con enfermedad del intestino delgado en los que la absorción puede estar afectada, se debe considerar el uso de un anticoagulante con una vía de administración parenteral.

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 8) cause un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de la gp-P. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver las secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

Tabla 8. Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P	
Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)	
Ketoconazol	El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC0-∞ y la Cmax 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 AUC0-∞ y la Cmax 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,	De acuerdo a los resultados *in vitro*, puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ciclosporina	
Glecaprevir / pibrentasvir	Se ha demostrado que el uso concomitante de etexilato de dabigatrán con la combinación de dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición a dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.
No se recomienda el uso concomitante	
Tacrólimus	Se ha observado que, *in vitro*, el tacrólimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. El dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrólimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everólimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrólimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.
Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4)	
Verapamilo	Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la Cmax 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 Cmax de aproximadamente 2,8 veces y del AUC de aproximadamente 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la Cmax de aproximadamente 1,9 veces y del AUC de aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la Cmax de aproximadamente 1,6 veces y del AUC de aproximadamente 1,5 veces). No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la Cmax de aproximadamente 1,1 veces y del AUC de aproximadamente 1,2 veces). La completa absorción del dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.
Amiodarona	Al administrar dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la Cmax del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de la amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver las secciones 4.2 y 4.4).
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 se incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Cmax.
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 Cmax del dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición al dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la Cmax y el AUC, respectivamente. La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el AUCτ,ss y la Cmax,ss del dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del AUCτ,ss y la Cmax,ss del dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar el ticagrelor con una dosis de carga. La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el AUCτ,ss y la Cmax,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 dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.
Inductores de la gp-P	
Debe evitarse el uso concomitante.	
P. ej., rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), 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	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

proteasa	
Sustrato de la gp-P	
Digoxina	En un ensayo realizado en 24 sujetos sanos, al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición al dabigatrán.

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

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

A partir de los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1), se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina, en aproximadamente 2,5 veces, principalmente relacionados con situaciones en las que se cambia de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3). Además, el uso concomitante de los antiagregantes, AAS o clopidogrel duplicó aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina (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 9. Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

AINE	Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en un ensayo clínico 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 AUCτ,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 monotratamientos. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el AUCτ,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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 10. Otras interacciones

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

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

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

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hay datos limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato 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.

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

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

En estudios realizados en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida preimplantación 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 posnatal, 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 dabigatrán etexilato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

En total, un 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica (tratamiento a largo plazo hasta 3 años), un 14 % de los pacientes tratados para TVP/EP y un 15 % de los pacientes tratados para la prevención de TVP/EP experimentaron reacciones adversas.

Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en aproximadamente un 16,6 % en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y de la embolia sistémica y un 14,4 % en pacientes adultos tratados para TVP/EP. Además, el sangrado se produjo en un 19,4 % de los pacientes en el ensayo RE-MEDY de prevención de TVP/EP (pacientes adultos) y en un 10,5 % de los pacientes en el ensayo RE-SONATE de prevención de TVP/EP (en pacientes adultos).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases del sistema de clasificación de órganos (SOC), en las tablas 12-15 se incluye una descripción a modo de resumen de los sangrados mayores y cualquier sangrado divididos según la indicación.

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

Tabla de reacciones adversas

La tabla 11 muestra las reacciones adversas identificadas en los estudios y los datos posteriores a la comercialización en indicaciones para la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, y estudios de tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes (≥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 11. Reacciones adversas

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de sangrado

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de dabigatrán etexilato puede asociarse a un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la intensidad (incluido un desenlace mortal) varían en función de la localización y del grado o extensión del sangrado y/o anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej., gastrointestinal, genitourinaria) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento con AVK. Por tanto, además de una monitorización clínica adecuada, es útil realizar análisis clínicos de hemoglobina/hematocrito para detectar un sangrado oculto. El riesgo de sangrados puede ser mayor en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos que presentan insuficiencia renal moderada y/o que están recibiendo un tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia o inhibidores potentes de la gp-P (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 etexilato complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión y nefropatía asociada a anticoagulantes en pacientes con factores de riesgo predisponentes. Por consiguiente, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento anticoagulante. Para pacientes adultos, se dispone de un agente de reversión específico para el dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable (ver sección 4.9).

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

La tabla 12 muestra los episodios de sangrado divididos en sangrado mayor y cualquier sangrado, en el estudio pivotal para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

Tabla 12. Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Sangrado mayor	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Sangrado intracraneal	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Sangrado GI	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Sangrado mortal	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Sangrado menor	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Cualquier sangrado	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día o a 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados potencialmente mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con la warfarina [$p < 0,05$]. Ambas dosis de dabigatrán etexilato tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mayores significativamente más bajo en comparación con la warfarina (cociente de riesgos instantáneos 0,81 [$p = 0,0027$]). Los sujetos aleatorizados a recibir 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrado GI significativamente más alto en comparación con la warfarina (cociente de riesgos instantáneos 1,48 [$p = 0,0005$]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥75 años. El beneficio clínico del dabigatrán, en relación con la prevención del ictus y de la embolia sistémica y el riesgo menor de HIC en comparación con la warfarina, se preserva a lo largo de todos los subgrupos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

individuales, p. ej., insuficiencia renal, edad, uso de medicamentos concomitantes como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que ciertos subgrupos de pacientes tienen un riesgo más alto de sangrado mayor cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado para el dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (tratamiento de TVP/EP)

La tabla 13 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotales agrupados RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). En los estudios agrupados, las variables principales de seguridad de sangrado mayor, sangrado mayor o clínicamente relevante y cualquier sangrado fueron significativamente menores que con la warfarina a un valor nominal alfa del 5 %.

Tabla 13. Episodios de sangrado en los estudios RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

	dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina	Cociente de riesgos instantáneos frente a warfarina (intervalo de confianza del 95%)
Pacientes incluidos en el análisis de seguridad	2.456	2.462	
Episodios de sangrado	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Sangrado intracraneal	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Sangrado GI mayor	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Sangrado potencialmente	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Cualquier sangrado	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Cualquier sangrado GI	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

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

La tabla 14 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). Algunos episodios de sangrado (ESM/ESCR; cualquier sangrado) fueron significativamente más bajos a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Tabla 14. Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina	Cociente de Riesgos instantáneos frente a warfarina (intervalo de confianza del 95 %)
Pacientes tratados	1.430	1.426	
Episodios de sangrado mayor	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Sangrado intracraneal	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	No se puede calcular *
Sangrado GI mayor	4 (0,3%)	8 (0,5%)	No se puede calcular *
Sangrado potencialmente	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	No se puede calcular *
Episodios de sangrado mayor/sangrados	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Cualquier sangrado	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Cualquier sangrado GI	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

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

La tabla 15 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). El índice de la combinación de ESM/ESCR y el índice de cualquier sangrado fue significativamente más bajo a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron placebo en comparación con aquellos que recibieron dabigatrán etexilato.

Tabla 15. Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Placebo	Cociente de riesgos instantáneos frente a placebo (intervalo de confianza del 95 %)
Pacientes tratados	684	659	
Episodios de sangrado mayor	2 (0,3 %)	0	No se puede calcular *
Sangrado intracraneal	0	0	No se puede calcular *
Sangrado GI mayor	2 (0,3%)	0	No se puede calcular *
Sangrado potencialmente	0	0	No se puede calcular *
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Cualquier sangrado	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cualquier sangrado GI	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

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

Agranulocitosis y neutropenia

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

Población pediátrica

La seguridad del dabigatrán etexilato en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos se estudió en dos ensayos de fase III (DIVERSITY y 1160.108). En total, se había tratado con dabigatrán etexilato a 328 pacientes pediátricos. Los pacientes recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación de dabigatrán etexilato apropiada para su edad.

En general, se prevé que el perfil de seguridad en niños sea igual que en adultos.

En total, el 26 % de los pacientes pediátricos tratados con dabigatrán etexilato para el TEV y para la prevención del TEV recurrente experimentó reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 16 muestra las reacciones adversas identificadas en los estudios en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC) 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 16. Reacciones adversas

	Frecuencia
SOC / Término preferente	tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrentes en pacientes pediátricos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Disminución de hemoglobina	Poco frecuente
Trombocitopenia	Frecuente
Disminución de hematocrito	Poco frecuente
Neutropenia	Poco frecuente
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente
Exantema	Frecuente
Prurito	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
Angioedema	Frecuencia no conocida
Urticaria	Frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	
Hematoma	Frecuente
Hemorragia	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuente
Hemoptisis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente
Dolor abdominal	Poco frecuente
Diarrea	Frecuente
Dispepsia	Frecuente
Náuseas	Frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Frecuencia no conocida
Gastroesofagitis	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Disfagia	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Frecuencia no conocida
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia de la piel	Poco frecuente
Alopecia	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Frecuencia no conocida
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	Frecuencia no conocida
Hemorragia en el punto de entrada del	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia traumática	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Frecuencia no conocida

Reacciones de sangrado

En los dos ensayos de fase III en la indicación de tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, un total de 7 pacientes (2,1 %) experimentaron un episodio de sangrado mayor, 5 pacientes (1,5 %) un episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante y 75 pacientes (22,9 %) un episodio de sangrado menor. La frecuencia de los episodios de sangrado fue, en general, mayor en el grupo de mayor edad (entre 12 y <18 años: 28,6 %) que en los grupos de menor edad (desde el nacimiento hasta <2 años: 23,3 %; entre 2 y <12 años: 16,2 %). Los episodios de sangrado mayor o grave,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

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 las secciones 4.4 y 5.1). Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas del TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en el caso de que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej., diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

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

Para pacientes adultos en situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán etexilato, está disponible el agente de reversión específico idarucizumab que antagonizan el efecto farmacodinámico de dabigatrán etexilato. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. (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 del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada.
Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes 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 inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

El TTPa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba del TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Aunque valores altos del TTPa deben interpretarse con precaución, un valor alto del TTPa indica que el paciente está anticoagulado.

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle (para los límites de TTPa ver sección 4.4, tabla 4) está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario, determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, fue 175 ng/ml, con un rango de 117-275 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, determinada en el punto mínimo por la mañana, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de media 91,0 ng/ml, con un rango de 61,0-143 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

Para pacientes con FANV tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día:

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

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

En pacientes tratados para la TVP y la EP con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, la media geométrica de la concentración valle de dabigatrán, determinada durante las 10-16 horas después de la dosis, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de 59,7 ng/ml, con un rango de 38,6-94,5 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). Para el tratamiento de la TVP y de la EP con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán determinado en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de aproximadamente 146 ng/ml,
- un TCE en el valle (10-16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 2,3 veces respecto al valor basal refleja el percentil 90 del observado de una prolongación del TCE de 74 segundos,
- el percentil 90 del TTPa en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de 62 segundos, lo que sería 1,8 veces en comparación con el valor basal.

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

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

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

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

En el estudio RE-LY, un total de 18.113 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años y un índice $CHADS_2$ medio de 2,1. La población de pacientes fue un 64 % de hombres, un 70 % de caucásicos y un 16 % de asiáticos. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 64,4 % (mediana de TTR 67 %).

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

Las tablas 17-19 muestran los detalles de los resultados clave en la población global:

Tabla 17. Análisis del primer episodio de ictus o embolia sistémica (criterio principal de valoración) durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Ictus y/o embolia sistémica			
Incidencias (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Cociente de riesgos instantáneos sobre la warfarina (IC 95 %)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Valor de probabilidad para la superioridad	p=0,2721	p=0,0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 18. Análisis del primer episodio de ictus isquémicos o hemorrágicos durante el periodo de estudio en RE-LY.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Ictus			
Incidencias (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
valor de probabilidad	0,3553	0,0001	
Embolia sistémica			
Incidencias (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
valor de probabilidad	0,3099	0,1582	
Ictus isquémico			
Incidencias (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
valor de probabilidad	0,3138	0,0351	
Ictus hemorrágico			
Incidencias (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
valor de probabilidad	0,0001	< 0,0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 19. Análisis de la supervivencia por cualquier causa y cardiovascular durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6,015	6,076	6,022
Mortalidad por cualquier			
Incidencias (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

valor de probabilidad	0,1308	0,0517	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
valor de probabilidad	0,2081	0,0430	

% se refiere al índice de episodios anuales

Las tablas 20-21 muestran los resultados de los principales criterios de valoración de la eficacia y la seguridad en las subpoblaciones relevantes:

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

Tabla 20. Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para ictus/embolia sistémica por subgrupos

Criterio de valoración	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día vs. warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día vs. warfarina
Edad (años)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ and < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
ACr (ml/min)		
30 ≤ and < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ and < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

Para el sangrado mayor, el criterio principal de valoración de la seguridad, hubo una interacción del efecto del tratamiento y la edad. El riesgo relativo de sangrado con dabigatrán en comparación con warfarina aumentó con la edad. El riesgo relativo fue superior en pacientes ≥75 años. El uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de episodios de sangrado mayor con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. No hubo ninguna interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice $CHADS_2$.

Tabla 21. Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para sangrados mayores por subgrupos

Criterio de valoración	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día vs. warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día vs. warfarina
Edad (años)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ and < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
ACr (ml/min)		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

30 ≤ and < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ and < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Uso de	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Uso de clopidogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (Extensión multicéntrica a largo plazo del tratamiento con dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular que completaron el estudio RE-LY)

El estudio de extensión de RE-LY (RELY-ABLE) proporcionó información adicional de seguridad para una cohorte de pacientes que continuaron con la misma dosis de dabigatrán etexilato que se les asignó en el ensayo RE-LY. Los pacientes se consideraron idóneos para el ensayo RELY-ABLE si no habían suspendido permanentemente la medicación en el momento de la última visita del estudio RE-LY. Los pacientes incluidos continuaron recibiendo la misma dosis de dabigatrán etexilato doble ciego asignada aleatoriamente en RE-LY, hasta 43 meses de seguimiento después del estudio RE-LY (media total de seguimiento RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 años). Se incluyeron 5.897 pacientes, representando el 49 % de pacientes originalmente asignados al azar para recibir dabigatrán etexilato en RE-LY y un 86 % de los pacientes considerados idóneos en RELY-ABLE.
Durante los 2,5 años adicionales de tratamiento en RELY-ABLE, con un máximo de exposición de más de 6 años (exposición total en RE-LY + RELY-ABLE), el perfil de seguridad del dabigatrán etexilato a largo plazo se confirmó para las dos dosis en estudio 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día. No se observaron datos de seguridad nuevos.
Las tasas de acontecimientos, incluyendo hemorragia mayor y otros episodios hemorrágicos, fueron consistentes con las observadas en el estudio RE-LY.

Datos de estudios observacionales

En un estudio observacional (GLORIA-AF) se recopilaron de forma prospectiva (en su segunda fase) datos de seguridad y eficacia en pacientes con FANV recién diagnosticada tratados con dabigatrán etexilato en la práctica clínica. En el estudio se incluyó a 4.859 pacientes tratados con dabigatrán etexilato (el 55 % tratado con 150 mg dos veces al día, el 43 % tratado con 110 mg dos veces al día y el 2 % tratado con 75 mg dos veces al día). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 2 años. La puntuación media del índice $CHADS_2$ y de la escala HAS-BLED fue de 1,9 y 1,2, respectivamente. El tiempo medio de seguimiento del tratamiento fue de 18,3 meses. Se produjo hemorragia mayor en 0,97 por 100 años-paciente. Se notificó hemorragia potencialmente mortal en 0,46 por 100 años-paciente, hemorragia intracraneal en 0,17 por 100 años-paciente y hemorragia gastrointestinal en 0,60 por 100 años-paciente. Se produjo ictus en 0,65 por 100 años-paciente.

Además, en un estudio observacional (Graham DJ *et al.*, Circulation. 2015;131:157-164) en más de 134.000 pacientes de edad avanzada con FANV en Estados Unidos (que proporcionó más de 37.500 años-paciente de tiempo de seguimiento del tratamiento), el dabigatrán etexilato (84 % de los pacientes tratados con 150 mg dos veces al día, 16 % de los pacientes tratados con 75 mg dos veces al día) se asoció a una reducción del riesgo de ictus isquémico (cociente de riesgos instantáneos 0,80, intervalo de confianza del 95 % [IC] 0,67-0,96), hemorragia intracraneal (cociente de riesgos instantáneos 0,34, IC 0,26-0,46) y mortalidad (cociente de riesgos instantáneos 0,86, IC 0,77-0,96) y a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (cociente de riesgos instantáneos 1,28, IC 1,14-1,44) en comparación con la warfarina. No se observaron diferencias en cuanto al sangrado mayor (cociente de riesgos instantáneos 0,97, IC 0,88-1,07).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estas observaciones en la práctica clínica coinciden con el perfil de seguridad y eficacia establecido para el dabigatrán etexilato en el estudio RE-LY en esta indicación.

Pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular

Se realizó un estudio exploratorio, prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico con evaluación ciega de las variables adjudicadas a nivel central (RE-CIRCUIT) en 704 pacientes que estaban recibiendo tratamiento anticoagulante estable. El estudio comparaba el tratamiento ininterrumpido con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día con el tratamiento ininterrumpido con warfarina ajustada en función del INR en la ablación con catéter de una fibrilación auricular paroxística o persistente. De los 704 pacientes incluidos, 317 se sometieron a ablación de la fibrilación auricular siendo tratados con dabigatrán ininterrumpido y 318 se sometieron a ablación de la fibrilación auricular siendo tratados con warfarina ininterrumpida. Todos los pacientes se sometieron a una ecocardiografía transesofágica (ETE) previamente a la ablación con catéter. La variable principal (sangrado mayor adjudicado conforme a los criterios de la ISTH) se produjo en 5 (1,6 %) pacientes del grupo de dabigatrán etexilato y en 22 (6,9 %) pacientes del grupo de warfarina (diferencia de riesgo –5,3 %; IC del 95 % –8,4, –2,2; p = 0,0009). No se produjo ningún episodio (combinado) de ictus/embolia sistémica/AIT en el grupo de dabigatrán etexilato y solo se produjo un episodio (AIT) en el grupo de warfarina desde el momento de la ablación hasta 8 semanas después de la misma. Este estudio exploratorio demostró que, en el contexto de la ablación, dabigatrán etexilato se asociaba a una reducción significativa del índice de episodios de sangrado mayor en comparación con la warfarina ajustada en función del INR.

Pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular

Se llevó a cabo un estudio (fase IIIb) prospectivo, aleatorizado, abierto con variable ciega (PROBE) para evaluar el tratamiento doble con dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor (antagonista del receptor P2Y12) frente al tratamiento triple con warfarina (ajustada a un INR de 2,0 a 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS en 2.725 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular (RE-DUAL PCI). Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día, tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día o tratamiento triple con warfarina. Los pacientes de edad avanzada de fuera de los Estados Unidos (≥80 años de edad para todos los países; ≥70 años de edad para Japón) fueron asignados de manera aleatoria al grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg o al grupo de tratamiento triple con warfarina. La variable principal fue una variable combinada de sangrado mayor adjudicado conforme a los criterios de la ISTH o episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante.

La incidencia de la variable principal fue del 15,4 % (151 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente al 26,9 % (264 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,52; IC del 95 %: 0,42, 0,63; p < 0,0001 para no inferioridad y p < 0,0001 para superioridad) y del 20,2 % (154 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente al 25,7 % (196 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,72; IC del 95 %: 0,58, 0,88; p < 0,0001 para no inferioridad y p = 0,002 para superioridad). Como parte del análisis descriptivo, se observaron menos episodios de sangrado mayor en la puntuación del riesgo de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI, por sus siglas en inglés) en ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato que en el grupo de tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

triple con warfarina: 14 episodios (1,4 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 37 episodios (3,8 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,37; IC del 95 %: 0,20, 0,68; p = 0,002) y 16 episodios (2,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 30 episodios (3,9 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,51; IC del 95 %: 0,28, 0,93; p = 0,03). Ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato presentaron menores tasas de sangrado intracraneal que el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente: 3 episodios (0,3 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 10 episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,30; IC del 95 %: 0,08, 1,07; p = 0,06) y 1 episodio (0,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 8 episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,12; IC del 95 %: 0,02, 0,98; p = 0,047). La incidencia de la variable combinada de eficacia de muerte, episodios tromboembólicos (infarto de miocardio, ictus o embolia sistémica) o revascularización no planificada en los dos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato juntos fue no inferior a la del grupo de tratamiento triple con warfarina (13,7 % frente al 13,4 %, respectivamente; CRI de 1,04; IC del 95 %: 0,84, 1,29; p = 0,0047 para no inferioridad). No se observaron diferencias estadísticas en los componentes individuales de las variables de eficacia entre los grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato y el grupo de tratamiento triple con warfarina.

Este estudio demostró que el tratamiento doble con dabigatrán etexilato y un antagonista del receptor P2Y12 redujo de forma significativa el riesgo de sangrado frente al tratamiento triple con warfarina, con no inferioridad para el combinado de episodios tromboembólicos, en los pacientes con fibrilación auricular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en adultos (tratamiento de TVP/EP)

Se ha investigado la eficacia y la seguridad en dos estudios replicados, con grupos paralelos, doble ciego, aleatorizados y multicéntricos: RE-COVER y RE-COVER II. Estos estudios compararon el dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) con la warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0) en pacientes con TVP aguda y/o EP. El objetivo principal de estos estudios fue determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la ocurrencia de la variable principal compuesta de TVP sintomática recurrente y/o EP y muertes relacionadas durante el período de tratamiento de 6 meses.

En los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II, se aleatorizaron un total de 5.153 pacientes y se trataron 5.107.

La duración del tratamiento con una dosis fija de dabigatrán fue de 174,0 días sin monitorización de la coagulación. Para los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana del tiempo en el rango terapéutico (INR de 2,0 a 3,0) fue de 60,6 %.

Los ensayos demostraron que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día era no inferior al tratamiento con warfarina (margen de no inferioridad para RE-COVER y RE-COVER II: 3,6 para la diferencia de riesgos y 2,75 para el cociente de riesgos instantáneos).

Tabla 22. Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Pacientes tratados	2.553	2.554
TEV sintomático recurrente y muerte relacionada con TEV	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Cociente de riesgos instantáneos frente a warfarina	1,09 (0,77, 1,54)	
Variables de eficacia secundarias		
TEV sintomático recurrente y todas las muertes relacionadas	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
Intervalo de confianza del 95 %	3,52, 5,13	3,34, 4,91
TVP sintomática	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
Intervalo de confianza del 95 %	1,29, 2,35	1,09, 2,08
EP sintomática	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Muertes relacionadas	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Muertes por cualquier	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Intervalo de confianza del 95 %	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en adultos (prevención de TVP/EP)

Se realizaron dos estudios aleatorizados, con grupos paralelos, doble ciego en pacientes previamente tratados con tratamiento anticoagulante. RE-MEDY, un estudio controlado con warfarina, reclutó pacientes ya tratados durante de 3 a 12 meses con la necesidad de tratamiento anticoagulante adicional y RE-SONATE, el estudio controlado con placebo, reclutó pacientes ya tratados durante de 6 a 18 meses con inhibidores de la vitamina K.

El objetivo del estudio RE-MEDY fue comparar la seguridad y eficacia del dabigatrán etexilato oral (150 mg dos veces al día) con la warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0) para el tratamiento a largo plazo y la prevención de TVP sintomática recurrente y/o EP. Se aleatorizaron un total de 2.866 pacientes y se trataron 2.856 pacientes. La duración del tratamiento con dabigatrán etexilato osciló entre 6 y 36 meses (mediana de 534,0 días). Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue del 64,9 %.
El estudio RE-MEDY demostró que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día era no inferior a la warfarina (margen de no inferioridad: 2,85 para el cociente de riesgos instantáneos y 2,8 para la diferencia de riesgos)

Tabla 23. Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para el estudio RE-MEDY

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Pacientes tratados	1430	1426
TEV sintomático recurrente y muerte relacionada con TEV	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Cociente de riesgos instantáneos frente a warfarina	1,44 (0,78, 2,64)	
Margen de no inferioridad	2,85	
Pacientes con un episodio a los 18 meses	22	17
Riesgo acumulado a los 18 meses	1,7	1,4
Diferencia de riesgo respecto a warfarina (%)	0,4	
Intervalo de confianza del 95 %		
Margen de no inferioridad	2,8	
Variables de eficacia secundarias		
TEV sintomático recurrente y todas las muertes relacionadas	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
Intervalo de confianza del 95 %	2,12, 3,95	1,77, 3,48
TVP sintomática	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,69, 1,90	0,49, 1,55
EP sintomática	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Muertes relacionadas con TEV	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Muertes por cualquier causa	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,69, 1,90	0,80, 2,07

El objetivo del estudio RE-SONATE fue evaluar la superioridad del dabigatrán etexilato frente a un placebo para la prevención de la TVP sintomática recurrente y/o la EP en pacientes que ya habían completado de 6 a 18 meses de tratamiento con AVK. El tratamiento deseado era de 6 meses de dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día sin necesidad de monitorización.

El estudio RE-SONATE demostró que el dabigatrán etexilato era superior al placebo para la prevención de episodios de TVP sintomática recurrente y/o EP incluyendo muertes inesperadas, con una reducción del riesgo del 5,6 % al 0,4 % (reducción relativa del riesgo del 92 % en base al cociente de riesgos instantáneos) durante el período de tratamiento ($p < 0,0001$). Todos los análisis secundarios y de la sensibilidad de la variable principal y de todas las variables secundarias mostraron superioridad del dabigatrán etexilato frente al placebo.

El estudio incluyó un seguimiento observacional durante 12 meses después de la finalización del tratamiento. Después de la interrupción de la medicación del estudio, el efecto se mantuvo hasta el final del seguimiento, indicando que el efecto del tratamiento inicial de dabigatrán etexilato se mantenía. No se observó ningún efecto de rebote. Al final del seguimiento, los episodios de TEV en pacientes tratados con dabigatrán etexilato fueron de 6,9 % frente a 10,7 % en el grupo del placebo (cociente de riesgos instantáneos 0,61 (IC 95 % 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 24. Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para el estudio RE-SONATE.

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Placebo
Pacientes tratados	681	662
TEV sintomático recurrente y muertes relacionadas	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Cociente de riesgos instantáneos frente a placebo (intervalo de confianza del 95 %)	0,08 (0,02, 0,25)	
Valor de p para la superioridad	< 0,0001	
Variables de eficacia secundarias		
TEV sintomático recurrente y muertes por cualquier causa	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,09, 1,28	3,97, 7,62
TVP sintomática	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
Intervalo de confianza	0,04, 1,06	2,21, 5,17
EP sintomática	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
Intervalo de confianza	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Muertes relacionadas con TEV	0 (0)	0 (0)
Intervalo de confianza del 95 %	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Muertes inexplicadas	0 (0)	2 (0,3 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Muertes por cualquier	0 (0)	2 (0,3 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,00, 0,54	0,04, 1,09

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

Un ensayo clínico de fase II estudió el dabigatrán etexilato y la 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 postoperados, 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con dabigatrán etexilato en todos los grupos de la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

El estudio DIVERSITY se llevó a cabo para demostrar la eficacia y la seguridad del dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento habitual para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. El estudio se diseñó como estudio de no inferioridad, abierto, aleatorizado y con grupos paralelos. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados conforme a un esquema 2:1 a una formulación apropiada para la edad (cápsulas, granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato (dosis ajustadas en función de la edad y del peso) o al tratamiento habitual consistente en heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de la vitamina K (AVK) o fondaparinux (1 paciente de 12 años de edad). La variable principal fue una variable combinada de pacientes con resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de mortalidad relacionada con TEV. Los criterios de exclusión incluyeron meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos.

En total, se había aleatorizado a 267 pacientes. De ellos, 176 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato y 90 pacientes conforme al tratamiento habitual (1 paciente aleatorizado no fue tratado). 168 pacientes tenían entre 12 y menos de 18 años de edad, 64 pacientes entre 2 y menos de 12 años, y 35 pacientes tenían menos de 2 años.

De los 267 pacientes aleatorizados, 81 pacientes (45,8 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 38 pacientes (42,2 %) del grupo del tratamiento habitual cumplían los criterios de la variable principal combinada (resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de TEV asociado a mortalidad). La diferencia correspondiente en las tasas demostró la no inferioridad del dabigatrán etexilato frente al tratamiento habitual. Por lo general también se observaron resultados homogéneos entre los subgrupos: no se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento para los subgrupos en función de la edad, el sexo, la región y la presencia de ciertos factores de riesgo. Para los tres rangos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que cumplían la variable principal de la eficacia en los grupos del dabigatrán etexilato y del tratamiento habitual, respectivamente, fueron 13/22 (59,1 %) y 7/13 (53,8 %) para los pacientes desde el nacimiento hasta
<2 años, 21/43 (48,8 %) y 12/21 (57,1 %) para los pacientes de entre 2 y <12 años y 47/112 (42,0 %) y 19/56 (33,9 %) para los pacientes de entre 12 y <18 años.
Se notificaron episodios de sangrado mayor adjudicados para 4 pacientes (2,3 %) del grupo del dabigatrán etexilato y para 2 pacientes (2,2 %) del grupo del tratamiento habitual. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el primer episodio de sangrado mayor.
Treinta y ocho pacientes (21,6 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 22 pacientes (24,4 %) del grupo del tratamiento habitual experimentaron algún episodio de sangrado adjudicado, la mayoría de ellos clasificados como menores. Se notificó la variable combinada de episodio de sangrado mayor (ESM) adjudicado o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) (durante el tratamiento) para 6 (3,4 %) pacientes del grupo del dabigatrán etexilato y para 3 (3,3 %) pacientes del grupo del tratamiento habitual.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se realizó un estudio de seguridad de fase III, multicéntrico, abierto, de cohortes prospectivas y con un solo grupo (1160.108) para evaluar la seguridad del dabigatrán etexilato para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requerían anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmado (durante al menos 3 meses) o tras completar el estudio DIVERSITY. Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación apropiada para la edad (cápsulas, granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato hasta la resolución del factor de riesgo clínico o hasta un máximo de 12 meses. Las variables principales del estudio incluían la recurrencia del TEV, episodios de sangrado mayor y menor y la mortalidad (global y relacionada con episodios trombóticos o tromboembólicos) a los 6 y 12 meses. Los acontecimientos relacionados con los criterios de valoración fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente sujeto a enmascaramiento.

En total, 214 pacientes entraron en el estudio; de ellos, 162 pacientes en el rango de edad 1 (entre 12 y menos de 18 años de edad), 43 pacientes en el rango de edad 2 (entre 2 y menos de 12 años de edad) y 9 pacientes en el rango de edad 3 (desde el nacimiento hasta menos de 2 años de edad). Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron un TEV recurrente confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento. Se notificaron episodios de sangrado confirmados por adjudicación durante el período de tratamiento en 48 pacientes (22,5 %) en los primeros 12 meses. La mayoría de los episodios de sangrado fueron menores. En 3 pacientes (1,4 %) se produjo un episodio de sangrado mayor confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. En 3 pacientes (1,4 %) se notificó un sangrado NMCR confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. No se produjo ninguna muerte durante el tratamiento. Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron síndrome postrombótico (SPT) o un empeoramiento de un SPT en los primeros 12 meses.

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 del dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato fue del 6,5 %, aproximadamente.
Tras la administración oral de dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético del dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la Cmax entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

Absorción

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

La C_{max} y el AUC fueron proporcionales a la dosis.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % después de una dosis única y en un 37 % en el estado estacionario en comparación con la formulación de las cápsulas de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato (ver sección 4.2).

Distribución

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

Biotransformación

El metabolismo y la excreción del dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radiactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada del dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 % y el 94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.
El dabigatrán se conjuga y forma 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. Solo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observó una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis.
Como se muestra en la tabla 25, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Poblaciones especiales

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

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

Tabla 25. Semivida del dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Además, se evaluó la exposición al dabigatrán (a las concentraciones mínima y máxima) en un estudio farmacocinético prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina [ACr] de 15-30 ml/min) que recibieron 75 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.
Esta pauta posológica dio lugar a una media geométrica de la concentración mínima de 155 ng/ml (CV geométrico del 76,9 %) medida justo antes de la administración de la siguiente dosis y a una media geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico del 70,6 %) medida dos horas después de la administración de la última dosis.

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

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

La mediana del ACr en el estudio RE-COVER fue de 100,4 ml/min. El 21,7 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal leve (ACr > 50-< 80 ml/min) y el 4,5 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas preadministración en el estado estacionario de 1,8 veces y 3,6 veces mayores en comparación con los pacientes con un ACr > 80 ml/min, respectivamente. Se observaron valores similares para el ACr en el estudio RE-COVER II.

La mediana del ACr en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE fue de 99,0 ml/min y 99,7 ml/min, respectivamente. El 22,9 % y el 22,5 % de los pacientes tuvieron un ACr > 50-< 80 ml/min, y el 4,1 % y el 4,8 % tuvieron un ACr entre 30 y 50 ml/min en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos <65 años, en comparación con sujetos de entre 65 y 75 años (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

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

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

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

Población pediátrica
La administración oral de dabigatrán etexilato conforme al algoritmo posológico definido en el protocolo dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en adultos con TVP/EP. De acuerdo con el análisis agrupado de los datos farmacocinéticos de los estudios DIVERSITY y 1160.108, la media geométrica de la exposición mínima observada fue de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml y 99,1 ng/ml en pacientes pediátricos con TEV de entre 0 y <2 años de edad, entre 2 y <12 años de edad y entre 12 y <18 años de edad, respectivamente.

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 preclínicos 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 del 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, 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 un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Wistar Han, la mortalidad se asoció a episodios de sangrado a exposiciones similares a las que se observó sangrado en animales adultos. En ratas adultas y jóvenes, la mortalidad se considera relacionada con la actividad farmacológica exagerada del dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y la manipulación.
Los datos del estudio de toxicidad juvenil no indicaron un aumento de la sensibilidad a la toxicidad ni ninguna toxicidad específica de los animales jóvenes.

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

El dabigatrán, la fracción activa del dabigatrán etexilato mesilato, es persistente en el medio ambiente.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Ácido tartárico
Goma arábiga
Hipromelosa
Dimeticona 350
Talco
Hidroxipropilcelulosa

Cubierta de la cápsula
Carragenina
Cloruro de potasio
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa
Indigo carmine (E-132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster
2 años

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No conservar a temperatura superior a 30 ºC
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco
No conservar a temperatura superior a 30 ºC
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres perforados (unidosis) de Aluminio/OPA-AL-PVC de 10 x 1 cápsulas duras. Cada envase contiene 10, 30 o 60 cápsulas duras.

Blísteres no perforados de Aluminio/OPA-AL-PVC de 10 x 1 cápsulas duras. Cada envase contiene 10, 30 o 60 cápsulas duras.

Envase múltiple que contiene 3 envases de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras). Cada envase individual del envase múltiple contiene 6 blísteres perforados (unidosis) de Aluminio/OPA-ALU-PVC de 10 x1 cápsulas duras.

Envase múltiple que contiene 3 envases de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras). Cada envase individual del envase múltiple contiene 6 blísteres no perforados de Aluminio/OPA-ALU-PVC de 10 x 1 cápsulas duras.

Envase múltiple que contiene 2 envases de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras). Cada envase individual del envase múltiple contiene 5 blísteres perforados (unidosis) de Aluminio/OPA-ALU-PVC de 10 x 1 cápsulas duras.

Envase múltiple que contiene 2 envases de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras). Cada envase individual del envase múltiple contiene 5 blísteres no perforados de Aluminio/OPA-ALU-PVC de 10 x 1 cápsulas duras.

Envase que contiene 60 cápsulas duras en frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con tapón de rosca de seguridad a prueba de niños y desecante integrado sellado con una película de fibra.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Dabigatrán etexilato Stadafarma 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.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco:

- El tapón se abre presionando y girando.
- Después de extraer la cápsula, el tapón se debe poner inmediatamente de nuevo en el frasco y el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

frasco se debe cerrar bien.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86841

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

Agosto 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios