

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán etexilato Zentiva 75 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 86,48 mg de dabigatrán etexilato (como mesilato) equivalente a 75 mg de dabigatrán etexilato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Pellets de color blanquecino a amarillo pálido contenidos en cápsulas duras de color blanco a blanquecino tamaño 2 (aprox. 18 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el momento en que el niño sea capaz de tragar alimentos blandos 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

Dabigatran etexilato cápsulas se pueden usar en adultos y pacientes pediátricos de 8 años de edad o mayores que puedan tragar las cápsulas enteras.

Hay disponibles otras formas farmacéuticas más apropiadas para el tratamiento de niños menores de 8 años.

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

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato y la duración del tratamiento para la prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica se muestran en la tabla 1.

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

	Inicio del tratamiento el día de la intervención quirúrgica 1-4 horas después de finalizar la intervención	Inicio de la dosis de mantenimiento el primer día después de la intervención quirúrgica	Duración de la dosis de mantenimiento
Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada	una única cápsula de 110 mg de dabigatrán etexilato	220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg	10 días
Pacientes tras una artroplastia de cadera programada			28-35 días
<u>Reducción posológica recomendada</u>			
Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min)	una única cápsula de 75 mg de dabigatrán etexilato	150 mg de dabigatrán etexilato una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 75 mg	10 días (artroplastia de rodilla) o 28-35 días (artroplastia de cadera)
Pacientes que reciben verapamilo*, amiodarona o quinidina de forma concomitante			
Pacientes de 75 años de edad o mayores			

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

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

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

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

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

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

Dosis olvidada

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

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

Interrupción del tratamiento con 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 24 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)

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

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

Debe reducirse la dosis tal como se indica en la tabla 1 (ver también las secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, el dabigatrán etexilato y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

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

Pacientes de edad avanzada

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

Peso

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

Sexo

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

Población pediátrica

El uso de dabigatrán etexilato en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla programadas 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.

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 el peso y la edad del paciente tal como se muestra en la tabla 2. La dosis se debe ajustar en función del peso y la edad durante el tratamiento.

Para las combinaciones de peso y edad que no figuran en la tabla de posología no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Tabla 2: Dosis únicas y dosis totales diarias de dabigatrán etexilato en miligramos (mg) en función del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente

Combinaciones de peso/edad		Dosis única en mg	Total dosis diaria en mg
Peso en kg	Edad en años		
11 a <13	8 a <9	75	150
13 a <16	8 a <11	110	220
16 a <21	8 a <14	110	220
21 a <26	8 a <16	150	300
26 a <31	8 a <18	150	300
31 a <41	8 a <18	185	370
41 a <51	8 a <18	220	440
51 a <61	8 a <18	260	520
61 a <71	8 a <18	300	600
71 a <81	8 a <18	300	600
>81	10 a <18	300	600

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

- 300 mg: dos cápsulas de 150 mg o cuatro cápsulas de 75 mg
- 260 mg: una cápsula de 110 mg más una cápsula de 150 mg o una cápsula de 110 mg más dos cápsulas de 75 mg
- 220 mg: dos cápsulas de 110 mg
- 185 mg: una cápsula de 75 mg más una cápsula de 110 mg
- 150 mg: una cápsula de 150 mg o dos cápsulas de 75 mg

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 método utilizado para evaluar la creatinina debe comprobarse con un laboratorio local).

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes pediátricos con una TFG_e < 50 ml/min/1,73 m² está contraindicado (ver sección 4.3).

Los pacientes con una TFG_e ≥ 50 ml/min/1,73 m² deben ser tratados con la dosis conforme a la tabla 2.

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 siguiente 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 las dosis 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 o a sus cuidadores que se pongan en contacto con el médico responsable del tratamiento si el paciente desarrolla 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 del tratamiento alternativo o en el momento de la interrupción en caso de tratamiento continuo (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 deben tragarse enteras con un vaso de agua para facilitar la liberación en el estómago.

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

Para pacientes pediátricos menores de 8 años o mayores que tienen dificultad para tragar o no sean capaces, se encuentran en el mercado otras formas farmacéuticas apropiadas en función de la edad.

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/ $1,73$ m² en pacientes pediátricos
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesión o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de hemorragia 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 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 la fibrilación auricular (ver sección 4.5).
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5).
- Prótesis valvulares cardíacas que requieren 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 la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento. Un descenso inexplicable de la hemoglobina y/o del hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Para pacientes adultos en situaciones de hemorragia 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 de idarucizumab en pacientes pediátricos.

La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. Para pacientes adultos, otras opciones posibles son sangre entera fresca o plasma fresco congelado, concentrados de factor de la coagulación (activados o no activados), factor VIIa recombinante o concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

El uso de inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo

gastroesofágico, incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Factores de riesgo

La tabla 3 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Tabla 3 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	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p><u>Secundarios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (<50 kg) en pacientes adultos
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel • AINE • ISRS o ISRSN • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/procedimientos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, traumatismo mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

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

Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico

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

Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamiento farmacológico (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. El dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos de sangrado.

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 período de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 3 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar dabigatrán etexilato simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con disminución de la función renal (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, se debe interrumpir el tratamiento e investigar la causa de la hemorragia y se puede considerar el uso del agente de reversión específico (idarucizumab) en pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Se puede considerar la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir la hemorragia 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 coagulación

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

El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (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 pruebas de INR.

La tabla 4 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).

Tabla 4: 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)	Umbral
TTd [ng/mL]	> 67
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad]	> 1,3
INR	No se debe realizar

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo si el paciente presenta un TTd, TCE o TTPa que no 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 un mayor riesgo de sufrir hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento del dabigatrán etexilato.

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 secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar a determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) del dabigatrán, para pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de 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 idarucizumab, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Cirugía/intervenciones subagudas

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

La tabla 5 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Tabla 5: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender el dabigatrán etexilato antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes

$\geq 50 < 80$	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes
$\geq 30 < 50$	~ 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 6.

Tabla 6: 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 aumentar 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 síntomas de hematoma espinal o epidural.

Fase postoperatoria

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

Los pacientes con riesgo de sangrado o pacientes con riesgo de sobreexposición, en particular aquellos pacientes con disminución de la función renal (ver también tabla 3), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínsecos de episodios tromboembólicos.

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

Cirugía de fractura de cadera

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

Insuficiencia hepática

Se excluyó a los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN de los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en tratamientos 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 hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Interacción con inductores de gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de gp-P produzca una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y se debe evitar (ver secciones 4.5 y 5.2).

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

Pacientes con cáncer activo (TEV pediátrico)

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 verse afectada, se debe considerar el uso de un anticoagulante con vía de administración parenteral.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con transportadores

El dabigatrán etexilato es un sustrato para el transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 7) 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 secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

Tabla 7: Interacciones del transportador

<u>Inhibidores de la gp-P</u>	
<i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>	
Ketoconazol	El ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} del dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.
Dronedarona	Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} del dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	De acuerdo a los resultados <i>in vitro</i> , puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.
Glecaprevir / pibrentasvir	Se ha demostrado que el uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición al dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.

<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
Tacrólimus	Se ha observado que, <i>in vitro</i> , el tacrólimus tiene un nivel de efecto inhibitor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. El dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrólimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everólimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrólimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.
<i>Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4)</i>	
Verapamilo	<p>Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC del dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver las secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>La mayor elevación en la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} de aproximadamente 2,8 veces y del AUC de aproximadamente 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} de aproximadamente 1,9 veces y del AUC de aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} de aproximadamente 1,6 veces y del AUC de aproximadamente 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} de aproximadamente 1,1 veces y del AUC de aproximadamente 1,2 veces). La completa absorción del dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.</p>
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 C_{max} del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de la amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver las secciones 4.2 y 4.4).
Quinidina	Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ 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).
Claritromicina	Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento de aproximadamente 1,19 veces en el AUC y de aproximadamente 1,15 veces en la C_{max} .

Ticagrelor	<p>Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la C_{max} del dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición al dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la C_{max} y el AUC, respectivamente.</p> <p>La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar el ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ ajustadas del dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo.</p>
Posaconazol	El posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.
<u>Inductores de la gp-P</u>	
<i>Debe evitarse el uso concomitante</i>	
P. ej., rifampicina, hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoína	<p>Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones de dabigatrán.</p> <p>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</p>
<u>Inhibidores de la proteasa como el ritonavir</u>	
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
P. ej., ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato.
<u>Sustrato de la gp-P</u>	
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 de agregación antiplaquetaria

No hay experiencia, o ésta es limitada, con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con dabigatrán etexilato: anticoagulantes como la heparina no fraccionada (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los 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 antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver sección 4.4).

La HNF se puede administrar a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido o durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular (ver sección 4.3).

Tabla 8: 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 de fase III que comparó el dabigatrán con la warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY), los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos voluntarios, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto del dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto del clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).
AAS	La coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como la enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición al dabigatrán fue ligeramente menor que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad antiFXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

Otras interacciones

Tabla 9: Otras interacciones

<u><i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)</i></u>	
ISRS, ISRSN	Los ISRS y los ISRSN aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento de un ensayo clínico de fase III que comparaba el dabigatrán con la warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY)
<u><i>Sustancias que influyen en el pH gástrico</i></u>	

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 dabigatran en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no pareció reducir la eficacia de dabigatran 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 de dabigatrán etexilato y de dabigatrán

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

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción 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 Dabigatran etexilato.

Embarazo

Hay datos limitada relativos al uso de Dabigatran etexilato en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

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

Lactancia

No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en lactantes durante el periodo de lactancia. La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con Dabigatran 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 con 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 (representan un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observó una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embrionofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio prenatal y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (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 del 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 ensayos clínicos de prevención de TEV controlados con comparador activo, 6.684 pacientes fueron tratados con 150 mg o 220 mg de dabigatrán etexilato al día.

Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en aproximadamente el 14 % de los pacientes; la frecuencia de sangrados mayores (incluyendo sangrado en el lugar de la herida) es inferior al 2 %.

Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es rara, pueden producirse sangrados mayores o graves que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 10: Reacciones adversas

SOC / Término preferente	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Disminución de hemoglobina	Frecuente
Anemia	Poco frecuente
Disminución de hematocrito	Poco frecuente
Trombocitopenia	Rara
Neutropenia	Frecuencia no conocida
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara
Angioedema	Rara
Urticaria	Rara
Exantema	Rara
Prurito	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Rara
Trastornos vasculares	
Hematoma	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente
Hemorragia	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de sangrado

Debido al mecanismo de acción farmacológico, el uso de dabigatrán etexilato puede estar asociado con un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, síntomas e intensidad (incluido el desenlace mortal) varían en función de la localización y el grado o extensión del sangrado y/o la anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej.,

gastrointestinales, genitourinarias) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de una monitorización clínica adecuada, es útil realizar análisis clínicos de hemoglobina/hematocrito para detectar sangrado oculto. El riesgo de sangrado puede ser mayor en ciertos grupos de pacientes, p. ej. aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada y/o que están recibiendo tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia o inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y *shock* inexplicable.

Se han notificado con dabigatrán etexilato complicaciones hemorrágicas conocidas, como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda debido a hipoperfusión y nefropatía asociada a anticoagulantes en pacientes con factores de riesgo predisponentes. Por lo tanto, 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 dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable (ver Sección 4.9).

La tabla 11 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa de sangrado durante el período de tratamiento en la indicación de prevención primaria de TEV tras una artroplastia de cadera o rodilla en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis.

Tabla 11: Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado

	Dabigatrán etexilato 150 mg N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Sangrados mayores	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Cualquier sangrado	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocitosis y neutropenia

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

En general, se prevé que el perfil de seguridad en niños sea el mismo 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 experimentaron reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 12 muestra las reacciones adversas identificadas en los estudios en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos. Se clasifican según el sistema de clasificación de órganos (SOC) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$),

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 12: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos/Término preferente	Frecuencia tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente 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
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
Nauseas	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 catéter	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 sobre la indicación del tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, un total de 7 pacientes (2,1%) tuvieron 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 (de 12 a <18 años: 28,6%) que en los grupos de menor edad (desde el nacimiento hasta <2 años: 23,3%; de 2 a <12 años: 16,2%). Los episodios de sangrado mayor o grave, independientemente de su localización, puede 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: <http://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

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

La anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, se debe mantener una diuresis adecuada. Como la unión a proteínas es baja, el dabigatrán puede dializarse; existe experiencia clínica limitada para demostrar la utilidad de este enfoque en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas.

En caso de complicaciones hemorrágicas, se debe suspender el tratamiento con dabigatrán etexilato e investigar el origen del sangrado. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe realizar un tratamiento de soporte adecuado, 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, está disponible un agente de reversión específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto

farmacodinámico de dabigatrán. 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 factor de coagulación (activado o no activado) o Factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos para revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en entornos clínicos y también sobre el posible riesgo de tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de factor de coagulación sugeridos. Se debe tener precaución al interpretar 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 tratamiento sintomático se debe administrar según el criterio del médico.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

Los estudios en animales *in vivo* y *ex vivo* han demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante de dabigatrán tras la administración intravenosa y de dabigatrán etexilato tras la administración oral en diversos modelos animales de trombosis.

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

El TCE puede proporcionar una medida 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 anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para la cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Aunque los valores altos de TTPa deben interpretarse con precaución,

un valor alto de TTPa indica que el paciente está anticoagulado.

En general, se puede suponer que estas medidas de 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) se considera asociado con un mayor riesgo de hemorragia.

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

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

En un estudio específico realizado exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min) tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato QD (una vez al día), la media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, medida al final del intervalo de dosificación, fue de media 47,5 ng/ml, con un rango de 29,6 - 72,2 ng/ml (rango entre los percentiles 25-75).

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

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

Ensayos clínicos de profilaxis del TEV tras una artroplastia mayor

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

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

La combinación de TEV total (incluida embolia pulmonar [EP] y trombosis venosa profunda [TVP] proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectado por venografía de rutina) y la mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración en ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluida la EP y la TVP proximal, sea sintomática o asintomática detectada por venografía de rutina) y la mortalidad relacionada con TEV constituyeron una variable de valoración secundaria y se

considera de mejor relevancia clínica.

Los resultados de ambos ensayos demostraron que el efecto antitrombótico de 220 mg y 150 mg de dabigatrán etexilato fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV para la dosis de 150 mg fue ligeramente peor que con enoxaparina (tabla 13). Se observaron mejores resultados con la dosis de 220 mg, con la que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que la de enoxaparina (tabla 13).

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

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

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

Los datos para el criterio de valoración de TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran en la tabla 13.

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 14.

Los datos relativos a los criterios de valoración de hemorragia mayor se muestran en la tabla 15 a continuación.

Tabla 13: Análisis del TEV mayor y la mortalidad relacionada con el TEV durante el periodo de tratamiento de los ensayos de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE

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

Tabla 14: Análisis del TEV total y la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-NOVATE y RE-MODEL

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	880	874	897
Incidencias (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)

Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95 %	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (rodilla)			
N	503	526	512
Incidencias (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95 %	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabla 15: Episodios de sangrado mayores por tratamiento en los ensayos individuales RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparin a 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
Pacientes tratados N	1146	1163	1154
Número de episodios de sangrado mayores N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (rodilla)			
Pacientes tratados N	679	703	694
Número de episodios de sangrado mayores N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

Un estudio de fase II estudió el dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvula mecánica (es decir, durante la estancia hospitalaria) y 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 sintomática/asintomática de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente postoperados, el sangrado mayor se manifestó 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 válvula cardíaca (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Ensayos clínicos de profilaxis de TEV tras de una cirugía mayor de reemplazo articular

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene dabigatrán etexilato en todos los grupos de la población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes que se han sometido a una artroplastia total de cadera o de rodilla programada (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

El estudio DIVERSITY se realizó para demostrar la eficacia y seguridad del dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento estándar (SOC, por sus siglas en inglés) para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los menores de 18 años de edad. El estudio se diseñó como un estudio de no inferioridad, abierto, aleatorizado y de grupos paralelos. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados conforme a un esquema 2:1 a una formulación apropiada a la edad (cápsulas, gránulos recubiertos o solución oral) de dabigatrán etexilato (dosis ajustadas en función de la edad y el peso) o un

SOC 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 aleatorizó a 267 pacientes. De ellos, 176 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato y 90 pacientes según el SOC (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%) en el grupo de dabigatrán etexilato y 38 pacientes (42,2%) en el grupo SOC cumplían los criterios de la variable principal combinada (resolución completa del trombo, 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 SOC. 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, sexo, región y presencia de ciertos factores de riesgo. Para los 3 rangos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que cumplían la variable principal de la eficacia en los grupos de dabigatrán etexilato y SOC, respectivamente, fueron 13/22 (59,1 %) y 7/13 (53,8 %) para pacientes desde el nacimiento hasta <2 años, 21/43 (48,8%) y 12/21 (57,1%) para pacientes de entre 2 a <12 años, y 47/112 (42,0%) y 19/56 (33,9%) para pacientes de entre 12 a <18 años .

Se notificaron episodios de sangrado mayor adjudicados en 4 pacientes (2,3 %) en el grupo de dabigatrán etexilato y en 2 pacientes (2,2 %) en el grupo SOC. No se observó una diferencia estadísticamente significativas en el tiempo hasta el primer episodio de sangrado mayor. Treinta y ocho pacientes (21,6%) en el grupo de dabigatrán etexilato y 22 pacientes (24,4%) en el grupo SOC 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 SOC.

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 de 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 TEV confirmado (durante al menos 3 meses) o después de completar el estudio DIVERSITY.

Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas en función de la edad y peso de una formulación apropiada para la edad (cápsulas, gránulos recubiertos 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 de TEV, episodios hemorrágicos mayores y menores y la mortalidad (global y relacionada con episodios trombóticos o tromboembólicos) a los 6 y 12 meses. Los acontecimientos fueron adjudicados por un comité de adjudicación ciego independiente.

En total, 214 pacientes ingresaron al estudio; entre ellos 162 pacientes del rango de edad 1 (entre 12 a menos de 18 años), 43 pacientes del rango de edad 2 (entre 2 a menos de 12 años) y 9 pacientes del 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 después del 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 sangrado NMCR confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses.

No se produjeron muertes durante el tratamiento. Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4%) experimentaron síndrome posttrombótico (SPT) o empeoramiento de 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 esterasa constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de 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 de dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzando la $C_{\text{máx}}$ entre 0,5 y 2,0 horas posteriores de la administración.

Absorción

Un estudio de evaluación la absorción posoperatoria de dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1 a 3 horas después de la cirugía, 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 período posoperatorio debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientes de la formulación oral del medicamento. Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo se suele observar el día de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

Los alimentos no afectan 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 se debe preservar siempre en el uso clínico para evitar un aumento involuntario de la biodisponibilidad de 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 de dabigatrán de 60-70 L superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada de dabigatrán.

Biotransformación

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radioactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radiactividad 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 radiactividad total osciló entre el 88 % y el 94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

Dabigatrán se conjuga y forma acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido, y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. 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 a 14 horas. La semivida no dependió de la dosis. Como se muestra en la tabla 16, 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) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida aproximadamente 2 veces más prolongada que las observadas en una población sin insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Tabla 16 Semivida del dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal

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

Además, se evaluó la exposición a dabigatrán (a las concentraciones mínima y máxima) en un estudio farmacocinético prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con FANV con insuficiencia renal grave (definida como aclaramiento de creatinina [ACr] de 15 a 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, a una media geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico de 70,6 %) medida dos horas después de la administración de la última dosis.

Se investigó el aclaramiento de dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes adultos con enfermedad renal 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 de dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I con sujetos de edad avanzada mostraron un incremento del 40 % al 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 a dabigatrán con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos < 65 años en comparación con sujetos entre 65 y 75 años (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Peso corporal

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

Sexo

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

Origen étnico

En lo referente a la farmacocinética y farmacodinamia de 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 el 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 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 la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio prenatal y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal con dosis tóxicas para las hembras (dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en las pacientes).

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Han Wistar, la mortalidad se asoció con episodios de sangrado a exposiciones similares a las que se observó sangrado en animales adultos. En 28 ratas adultas y jóvenes, la mortalidad se considera relacionada con la actividad farmacológica exagerada de dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y 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 hubo evidencia de potencial tumorigénico de dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

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 2910
Dimeticona 350
Talco
Hidroxipropilcelulosa

Cubierta de la cápsula

Carragenina
Cloruro de potasio
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa 2910

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters perforado unidosis de Aluminio/OPA-AL-PVC de 10 x 1 cápsulas duras. Cada caja contiene 10, 30 o 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al extraer las cápsulas de Dabigatran Etexilato Zentiva del blister, se deben seguir las siguientes instrucciones:

- Se debe separar un blíster individual de la tira del blister a través de la línea perforada.
- Se debe retirar la lámina posterior y extraer la cápsula.
- Las cápsulas duras no deben ser presionadas a través del blister.
- La lámina del blister sólo debe ser retirada cuando se necesite una cápsula dura.

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.472

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

Septiembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2024

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