

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán Dr. Reddys 110 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 110 mg de dabigatran etexilato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Gránulos de color blanco a amarillo, incluidos en cápsulas de tamaño 2 de HPMC, con tapa y cuerpo blancos opacos, y con la inscripción "110" impresa en tinta negra.

Dimensiones: aprox. 19,3 mm x 7,0 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

Dabigatrán Dr. Reddys cápsulas se puede usar en adultos y pacientes pediátricos de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras. Dabigatrán Dr. Reddys solo está disponible en cápsulas duras. Para pacientes pediátricos menores de 8 años, consulte otros productos.

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 según el 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**

	<b>Inicio del tratamiento el día de la intervención quirúrgica 1-4 horas después de la finalización de la intervención</b>	<b>Inicio de la dosis de mantenimiento el primer día después de la intervención quirúrgica</b>	<b>Duración de la dosis de mantenimiento</b>

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
<b><u>Reducción posológica recomendada</u></b>			
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
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 las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).
- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

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

#### Dosis olvidada

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

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

#### Interrupción del tratamiento con 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 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 ( $\text{ACr} 30-50 \text{ ml/min}$ ), 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, 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.

### **Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo (FASP). Tratamiento de la TVP y la EP, y prevención de las recurrencias de TVP y EP en adultos (TVP/EP).**

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato para las indicaciones de FASP, TVP y EP se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2 Recomendaciones posológicas para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP**

	<b>Recomendación posológica</b>
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)	300 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día

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

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

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

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

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

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr  $< 30$  ml/min) (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 3.

**Tabla 3 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 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):

Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma:

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

Dado que dabigatrán etexilato puede afectar el Índice Internacional Normalizado (INR), este solo reflejará mejor el efecto de los AVK después de suspender el dabigatrán etexilato durante al menos dos días. Hasta entonces, los valores de INR deben interpretarse con cautela.

AVK a dabigatrán etexilato:

Debe suspenderse el AVK. El dabigatrán etexilato puede administrarse tan pronto como el INR sea <2,0.

***Cardioversión (FAPS)***

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato durante la cardioversión.

***Ablación con catéter para la fibrilación auricular (FAPS)***

No hay datos disponibles para el tratamiento con 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

#### *Intervención coronaria percutánea (ICP) con implantación de stent (FASP)*

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a una ICP con implantación de stent pueden recibir tratamiento con dabigatrán etexilato en combinación con antiagregantes plaquetarios tras lograr la hemostasia (ver sección 5.1).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

Para modificaciones de dosis en esta población, véase la tabla 2 anterior.

##### *Pacientes con riesgo de hemorragia*

Los pacientes con mayor riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (para detectar signos de hemorragia o anemia). El ajuste de dosis se realizará a criterio del médico, tras evaluar el beneficio y el riesgo potenciales para cada paciente (ver tabla 2 anterior). Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido a una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifica una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con alto riesgo de hemorragia, se recomienda una dosis reducida de 220 mg administrada en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Si se produce una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento.

En pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico, se puede considerar una reducción de la dosis debido al elevado riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (véase la tabla 2 anterior y la sección 4.4).

##### *Insuficiencia renal*

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

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

##### *Uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores leves o moderados de la glucoproteína P (P-gp), como amiodarona, quinidina o verapamilo.*

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

Se recomiendan reducciones de la dosis en pacientes que reciben concomitantemente verapamilo (ver tabla 2 anterior y las secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, el 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.

**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 4: 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	Dosis total 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<sub>e</sub> < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> está contraindicado (ver sección 4.3).

Los pacientes con una TFG<sub>e</sub> ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> deben ser tratados con la dosis conforme a la tabla 4.

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 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 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.

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

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

Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver las secciones 5.2 y 6.6).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) en pacientes adultos

- TFG<sub>e</sub> < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento. 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 de 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 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 con tasas más altas de hemorragia gastrointestinal (GI) grave. Se observó un mayor riesgo en ancianos ( $\geq 75$  años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (véase también la tabla 5) incluyen la medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, como clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS), o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico.

##### Factores de riesgo

La tabla 5 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

**Tabla 5: Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia**

	Factor de riesgo
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad $\geq 75$ años

Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatránn	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (30-50 ml/min ACr)</li><li>• Inhibidores potentes de la gp-P (ver las secciones 4.3 y 4.5)</li><li>• Medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamil, quinidina y ticagrelor; ver sección 4.5)</li></ul> <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bajo peso corporal (&lt; 50 kg) en pacientes adultos</li></ul>
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none"><li>• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel</li><li>• AINE</li><li>• ISRS o ISRSN</li><li>• Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia</li></ul>
Enfermedades/procedimientos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos</li><li>• Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas</li><li>• Biopsia reciente, traumatismo mayor</li><li>• Endocarditis bacteriana</li><li>• Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico</li></ul>

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

No se ha estudiado el uso concomitante de dabigatránn 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 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. Dabigatránn 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, dabigatránn 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 3 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar dabigatránn etexilato simultáneamente con verapamil, 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 dabigatránn etexilato

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con dabigatránn 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 de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar 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, este medicamento no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para detectar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales.

El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1).

La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con 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 6 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 6: 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 mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de dabigatrán etexilato.

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están en cardioversión. No existen datos disponibles sobre el tratamiento con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día en pacientes sometidos a ablación con catéter por 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) de dabigatrán para pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar dabigatrán.

La terapia de reversión de 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 o intervenciones subagudas

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

#### Cirugía programada

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

La tabla 7 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

**Tabla 7: 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 8.

**Tabla 8: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos**

Función renal (TFGe en ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Suspender 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

Dabigatrán etexilato se debe reanudar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una

intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobreexposición, en particular aquellos pacientes con disminución de la función renal (ver también tabla 5), 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.

#### 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 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 (SPAF, ver sección 5.1), la tasa global de IM fue del 0,82 %, 0,81 % y 0,64 %/año para dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día, dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día y warfarina, respectivamente, lo que representa un aumento del riesgo relativo para dabigatrán del 29 % y 27 % en comparación con la warfarina. Independientemente del tratamiento, el mayor riesgo absoluto 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 fracción de eyeción del ventrículo izquierdo < 40 % y pacientes con disfunción renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en pacientes que tomaban concomitantemente AAS más clopidogrel o clopidogrel solo.

En los tres estudios de fase III de TVP/EP con control activo, se observó una mayor tasa de infarto de miocardio (IM) en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en los que recibieron warfarina: 0,4 % frente al 0,2 % en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE-COVER II; y 0,8 % frente al 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 dabigatrán etexilato con placebo, la tasa de IM fue del 0,1 % en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato y del 0,2 % en los pacientes que recibieron placebo.

#### 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 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

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 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 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 9: Interacciones con transportadores**

<u>Inhibidores de la gp-P</u>	
<i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{max}$ de 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 $C_{max}$ de 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 a dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
Tacrolímus	Se ha observado que, <i>in vitro</i> , el tacrolímus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolímus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everolímus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolímus 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	Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la $C_{max}$ y el $AUC$ de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de

	<p>verapamilo (ver las secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la <math>C_{max}</math> 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 <math>C_{max}</math> de aproximadamente 1,9 veces y del AUC de aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la <math>C_{max}</math> 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 de dabigatrán etexilato (aumento de la <math>C_{max}</math> de aproximadamente 1,1 veces y del AUC de aproximadamente 1,2 veces). La completa absorción de 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 amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la $C_{max}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de 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 $AUC_{t,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán se incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4).	
Clarithromicina	Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento de aproximadamente 1,19 veces en el AUC y de aproximadamente 1,15 veces en la $C_{max}$ .	
Ticagrelor	Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la $C_{max}$ de 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 a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{max}$ y el AUC, respectivamente.	<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 <math>AUC_{t,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del <math>AUC_{t,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar 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 <math>AUC_{t,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.</p>

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

#### Inductores de la gp-P

Debe evitarse el uso concomitante.

P. ej., rifampicina, hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ), carbamazepina o fenitoína	<p>Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones de dabigatran.</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 dabigatran y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, causando una exposición de dabigatran 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>
--	--

#### Inhibidores de la proteasa como el ritonavir

No se recomienda el uso concomitante

P. ej., ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con dabigatran etexilate.
--	--

#### Sustrato de la gp-P

Digoxina	En un ensayo realizado en 24 sujetos sanos, al administrar dabigatran etexilate conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatran.
----------	---

#### 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 dabigatran etexilate: 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 sulfínpirazona (ver sección 4.4).

A partir de los datos recopilados 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 las tasas de hemorragia mayor con dabigatran etexilate y warfarina aproximadamente 2,5 veces, principalmente en relación con el cambio de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3). Además, el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios, AAS o clopidogrel prácticamente duplicó las tasas de hemorragia mayor con dabigatran etexilate 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 10: 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 dabigatrán con 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 $AUC_{t,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monotratamientos. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el $AUC_{t,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de 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).
BPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente 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 dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

Otras interacciones
**Tabla 11: Otras interacciones**

<u>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)</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 dabigatrán con warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY).
<u>Sustancias que influyen en el pH gástrico</u>	
Pantoprazol	Al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del $AUC$ de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. 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 de dabigatrán.

## Interacciones relacionadas con el perfil metabólico de dabigatrán etexilato y dabigatrán

Dabigatrán etexilato y 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 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

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 de 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

Dabigatrán etexilato se ha evaluado en ensayos clínicos en aproximadamente 64.000 pacientes; de ellos, aproximadamente 35.000 recibieron tratamiento con dabigatrán etexilato.

En total, aproximadamente el 9 % de los pacientes tratados para cirugía electiva de cadera o rodilla (tratamiento a corto plazo de hasta 42 días), el 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención de ictus y embolia sistémica (tratamiento a largo plazo de hasta 3 años), el 14 % de los pacientes tratados para TVP/EP y el 15 % de los pacientes tratados para la prevención de TVP/EP experimentaron reacciones adversas.

Los eventos notificados con mayor frecuencia fueron hemorragias, que se presentaron en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados a corto plazo para cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, el

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

Dado que las poblaciones de pacientes tratadas en las tres indicaciones no son comparables y que los eventos hemorrágicos se distribuyen en varias clases de sistemas y órganos (COS), en las tablas 13-17 a continuación se presenta una descripción resumida de los sangrados mayores y de cualquier tipo, desglosados por indicación.

Aunque su frecuencia es baja en los ensayos clínicos, pueden producirse sangrados mayores o graves que, independientemente de su ubicación, pueden tener consecuencias discapacitantes, potencialmente mortales o incluso mortales.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla 12 muestra las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación por órganos y sistemas (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 por órganos y sistemas/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 a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de dabigatránil etexilato puede asociarse a un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y la intensidad (incluido un desenlace mortal) varían en función de la localización y del grado o extensión del sangrado y/o anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej., gastrointestinal, genitourinaria) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con dabigatránil 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 dabigatránil 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 dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable (ver sección 4.9).

La tabla 13 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el periodo de tratamiento en la indicación de prevención primaria del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis.

**Tabla 13: Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado**

	Dabigatrán etexilato 150 mg N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Sangrados mayores	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Cualquier sangrado	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

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

La tabla 14 muestra los eventos hemorrágicos, desglosados en mayores y cualquier hemorragia, en el estudio fundamental que evaluó la prevención del ictus tromboembólico y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

**Tabla 14 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  $\geq 75$  años.

El beneficio clínico del dabigatrán, en relación con la prevención del ictus y de la embolia sistémica y el riesgo menor de HIC en comparación con la warfarina, se preserva a lo largo de todos los subgrupos individuales, p. ej., insuficiencia renal, edad, uso de medicamentos concomitantes como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que ciertos subgrupos de pacientes tienen un riesgo más alto de sangrado mayor cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado para el dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato.

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

La tabla 15 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotales agrupados RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la TVP y de la EP. En los estudios agrupados, las variables principales de seguridad de sangrado mayor, sangrado mayor o clínicamente relevante y cualquier sangrado fueron significativamente menores que con la warfarina a un valor nominal alfa del 5 %.

**Tabla 15 Episodios de sangrado en los estudios RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la TVP y de la EP**

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

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

La tabla 16 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-MEDY para evaluar la prevención de la TVP y de la EP. Algunos episodios de sangrado (ESM/ESCR; cualquier sangrado) fueron significativamente más bajos a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

**Tabla 16. Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la TVP y de la EP**

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina	Cociente de riesgos instantáneos frente a warfarina (intervalo de confianza del 95 %)
Pacientes tratados	1.430	1.426	
Episodios de sangrado mayor	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)

Sangrado intracranegal	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	No se puede calcular*
Sangrado GI mayor	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	No se puede calcular*
Sangrado potencialmente mortal	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	No se puede calcular*
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Cualquier sangrado	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Cualquier sangrado GI	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87, 2,20)

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

La tabla 17 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y de la EP. El índice de la combinación de ESM/ESCR y el índice de cualquier sangrado fue significativamente más bajo a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron placebo en comparación con aquellos que recibieron dabigatrán etexilato.

**Tabla 17. Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y de la EP**

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Placebo	Cociente de riesgos instantáneos frente a placebo (intervalo de confianza del 95 %)
Pacientes tratados	684	659	
Episodios de sangrado mayor	2 (0,3 %)	0	No se puede calcular*
Sangrado intracranegal	0	0	No se puede calcular*
Sangrado GI mayor	2 (0,3 %)	0	No se puede calcular*
Sangrado potencialmente mortal	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)
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 18 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 por órganos y sistemas (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 18: Reacciones adversas**

		Frecuencia
Sistema de clasificación por órganos y sistemas/Término preferente		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 intracranal		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 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 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, 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: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

Las dosis de dabigatránil 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 dabigatránil (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 dabigatránil etexilato. Dado que dabigatránil se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que

la unión a proteínas es baja, 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, está disponible el 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 los factores de coagulación (activados o no activados) o de factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada.

Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

Dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. 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. 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 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), 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.

#### 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 la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, fue 70,8 ng/ml, con un rango de 35,2-162 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán) fue de media 22,0 ng/ml, con un rango de 13,0-35,7 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

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

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

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

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

#### 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 etexilate 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 etexilate 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 etexilate 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.

##### Ensayos clínicos de profilaxis del TEV tras una artroplastia mayor

En 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos, de doble ciego y de confirmación de dosis, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor programada (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastias de cadera) recibieron 75 mg o 110 mg de dabigatrán etexilate en las 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 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 se administró durante 6-10 días y en el ensayo RE-NOVATE (artroplastia de cadera), durante 28-35 días. Se trataron un total de 2 076 pacientes (rodilla) y 3 494 (cadera), respectivamente.

La combinación de TEV total (incluyendo embolia pulmonar [EP] y trombosis venosa profunda [TVP] proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración en ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluyendo EP y trombosis venosa profunda proximal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con TEV constituyeron 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 etexilate fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y la mortalidad relacionada con TEV, con la dosis de 150 mg, fue ligeramente peor que con enoxaparina (tabla 13). Se obtuvieron mejores resultados con la dosis de 220 mg, con la que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que con enoxaparina (tabla 19).

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

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

En la población de pacientes estudiada en los ensayos RE-MODEL y RE-NOVATE (5 539 pacientes tratados), los pacientes padecían, de forma concomitante, hipertensión (51 %), diabetes (9 %) y enfermedad arterial coronaria (9 %); el 20 % tenía antecedentes de insuficiencia venosa. Ninguna de estas enfermedades influyó en los efectos de dabigatránilo en la prevención del TEV o sobre las tasas de sangrado.

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

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 20.

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la tabla 15 más adelante.

**Tabla 19: 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	Dabigatránilo etexilato 220 mg	Dabigatránilo etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
<b>RE-NOVATE (cadera)</b>			
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 del 95 %	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
<b>RE-MODEL (rodilla)</b>			
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 del 95 %	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

**Tabla 20: 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	Dabigatránilo etexilato 220 mg	Dabigatránilo etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
<b>RE-NOVATE (cadera)</b>			
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 del 95 %	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
<b>RE-MODEL (rodilla)</b>			
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 del 95 %	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

**Tabla 21: Episodios de sangrado mayores por tratamiento en los ensayos individuales RE-MODEL y RE-NOVATE**

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
<b>RE-NOVATE (cadera)</b>			
Pacientes tratados N	1 146	1 163	1 154
Número de episodios de sangrado mayores N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
<b>RE-MODEL (rodilla)</b>			
Pacientes tratados N	679	703	694
Número de episodios de sangrado mayores N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

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<sub>2</sub> 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 22-24 muestran los detalles de los resultados clave en la población global.

**Tabla 22 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 del 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 23 Análisis del primer episodio de ictus isquémicos o hemorrágicos durante el periodo de estudio en RE-LY**

	Dabigatránil etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatránil 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 del 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 del 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 del 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 del 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 24 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 causa			
Incidencias (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC del 95 %)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
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 del 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 25-26 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 25 Cociente de riesgos instantáneos e IC del 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≤ y <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≤ y <50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50≤ y <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<sub>2</sub>.

**Tabla 26 Cociente de riesgos instantáneos e IC del 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≤ y <75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
65≤ y <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)		
30≤ y <50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50≤ y <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 AAS	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<sub>2</sub> 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).

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 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 ( $\geq 80$  años de edad para todos los países;  $\geq 70$  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 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 TVP y de la 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 27 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**

	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 (intervalo de confianza del 95 %)	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 con TEV	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Muertes por cualquier causa	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Intervalo de confianza del 95 %	1,49, 2,62	1,52, 2,66

#### Prevención de la TVP y de la 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 28 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**

	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 (intervalo de confianza del 95 %)	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 del 95 % 0,42, 0,88),  $p = 0,0082$ ).

**Tabla 29 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 del 95 %	0,04, 1,06	2,21, 5,17
EP sintomática	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
Intervalo de confianza del 95 %	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 causa	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 dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomáticas/asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente 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).

### Población pediátrica

#### Ensayos clínicos de profilaxis del TEV tras una artroplastia mayor

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 en la prevención de episodios tromboembólicos para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes que se han sometido a artroplastia total de cadera o de rodilla programada (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 de 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 intracranial 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 de 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 de 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 de 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 de 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 de 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 de dabigatrán etexilato y para 3 (3,3 %) pacientes del grupo del tratamiento habitual.

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 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 posttrombótico (SPT) o un empeoramiento de un SPT en los primeros 12 meses.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de 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, alcanzándose la  $C_{max}$  entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

### Absorción

En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria de dabigatrán etexilato, llevado a cabo 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 de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

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

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

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

### Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la

concentración (34-35 %). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada de dabigatrán.

#### Biotransformación

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radiactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 % 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 % de dabigatrán total en plasma. Solo 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 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis. Como se muestra en la tabla 30, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

En estudios de fase I, la exposición (AUC) a dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán 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 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 30: Semivida de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal**

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

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

Esta pauta posológica dio lugar a una media geométrica de la concentración mínima de 155 ng/ml (CV geométrico del 76,9 %) medida justo antes de la administración de la siguiente dosis y a una media geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico del 70,6 %) medida dos horas después de la administración de la última dosis.

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

La mediana de CrCL en el estudio RE-LY fue de 68,4 ml/min. Casi la mitad (45,8 %) de los pacientes del estudio RE-LY presentó un CrCL >50-<80 ml/min. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCL entre 30 y 50 ml/min) presentaron, en promedio, concentraciones plasmáticas de dabigatrán 2,29 y 1,81 veces mayores antes y después de la dosis, respectivamente, en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal (CrCL ≥ 80 ml/min).

La mediana de CrCL en el estudio RE-COVER fue de 100,3 ml/min. El 21,7 % de los pacientes presentó insuficiencia renal leve (CrCL >50-<80 ml/min) y el 4,5 % presentó insuficiencia renal moderada (CrCL entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada presentaron, en estado estacionario, concentraciones plasmáticas de dabigatrán predosis 1,7 y 3,4 veces mayores, en promedio, que los pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCL) >80 ml/min, respectivamente. Se observaron valores similares de CrCL en el estudio RE-COVER II.

La mediana de CrCL en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE fue de 99,0 y 99,7 ml/min, respectivamente. El 22,9 % y el 22,5 % de los pacientes presentaron un CrCL >50-<80 ml/min, y el 4,1 % y el 4,8 % presentaron un CrCL 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 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 de entre 65 y 75 años (ver las 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 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

La exposición al principio activo en estudios de prevención primaria de TEV fue aproximadamente de un 40 % a un 50 % mayor en mujeres y no se recomienda ningún ajuste de la dosis. No se requiere ajuste de dosis (ver sección 4.2).

#### Origen étnico

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

#### 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 de dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En 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 de 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 de dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Ácido tartárico  
Goma arábiga  
Hipromelosa 2910  
Dimeticona 350  
Talco  
Hidroxipropilcelulosa

#### Cubierta de la cápsula

Carragenano  
Cloruro de potasio  
Dióxido de titanio (E171)  
Hipromelosa 2910

#### Tinta de impresión negra

Óxido de hierro negro (E172)  
Goma laca (Shellac) (E904)

Hidróxido de potasio (E525)

## 6.2 Incompatibilidades

No procede.

## 6.3 Periodo de validez

2 años

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

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Este medicamento está disponible en frascos de HDPE con tapón de rosca a prueba de niños, hechos de polipropileno con cierre de rosca y un recipiente de gel de sílice (HDPE) como desecante con 60 cápsulas duras envasadas en cartón.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al extraer una cápsula dura del frasco, se deben tener en cuenta las siguientes instrucciones:

- La tapa se abre presionando y girando.
- Despues de extraer la tapa ,se debe poner de nuevo en el frasco inmediatamente y el 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

Reddy Pharma Iberia, S.A.  
Avda. Josep Tarradellas nº 38  
08029 Barcelona  
España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.528

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

Septiembre 2025

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2025