

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán etexilato Alter Genéricos 75 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras de color blanco, de tamaño 2, conteniendo pellets de color blanquecino a amarillo pálido (aprox. 18,0 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el momento en el que el niño sea capaz de tragar alimentos blandos hasta menores de 18 años de edad.

Para las formas de dosificación adecuadas a la edad, véase la sección 4.2.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento puede utilizarse en adultos y pacientes pediátricos mayores de 8 años de edad que sean capaces de tragar las cápsulas enteras.

Existen en el mercado otras formas farmacéuticas adaptadas a la edad, para el tratamiento de niños menores de 8 años.

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 en función del peso y la edad del niño.

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

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

Tabla 1: Recomendaciones de dosis y duración del tratamiento para la prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica.

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

*Para pacientes con insuficiencia renal moderada tratados concomitantemente con verapamilo, véase la sección Poblaciones especiales.

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

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

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

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

El método que debe utilizarse 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 debe tomarse 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 y comenzar a administrar dabigatrán etexilato 0- 2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de la interrupción en caso de tratamiento continuo (p. ej. Heparina no fraccionada [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

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

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con verapamilo, debe considerarse 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 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 posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de la dosis no es necesario (ver sección 5.2), pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de dabigatrán etexilato en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria del

TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla programadas no es relevante.

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

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

El dabigatrán etexilato en cápsulas se debe tomar dos veces al día, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de dosificación 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 debe ajustarse en función de la edad y el peso durante el tratamiento.

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

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

Combinaciones de peso y edad		Dosis única en mg	Dosis diaria total 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 de 150 mg o una cápsula de 110 mg más dos de 75 mg
220 mg: dos cápsulas de 110 mg
185 mg: una cápsula de 75 mg más una 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, debe calcularse la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz (el método utilizado para la evaluación de la creatinina debe comprobarse con un laboratorio local).

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

Los pacientes con una $\text{TFGe} \geq 50 \text{ mL/min/1,73m}^2$ deben ser tratados con la dosis según la tabla 2.

Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal puede disminuir o deteriorarse (como hipovolemia, deshidratación, administración conjunta con determinados medicamentos, etc.).

Duración del uso

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

Dosis olvidada

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

Interrupción de dabigatrán etexilato

El tratamiento con dabigatrán etexilato no debe interrumpirse sin recomendación médica. Debe indicarse 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 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 tratamiento con dabigatrán etexilato 0- 2 horas antes de la hora a la que correspondería la siguiente dosis del tratamiento alternativo, o en el momento de la interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. Heparina no fraccionada [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Tratamiento con etexilato de dabigatrán a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Los pacientes deben iniciar el AVK 3 días antes de suspender el dabigatrán etexilato.

Dado que el dabigatrán etexilato puede afectar al índice internacional normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto del AVK únicamente después de haber suspendido el dabigatrán etexilato durante al menos 2 días. Hasta entonces, los valores del INR deben interpretarse con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

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

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Las cápsulas pueden tomarse 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, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver secciones 5.2 y 6.6).

Para pacientes pediátricos menores de 8 años o pacientes de edad avanzada que tengan dificultades para tragar o que no sepan tragar, existen en el mercado otras formulaciones para el tratamiento adecuadas a la edad:

- Dabigatrán etexilato en gránulos recubiertos, que pueden utilizarse en niños menores de 12

años tan pronto como el niño sea capaz de tragar alimentos blandos.

- Dabigatrán etexilato en polvo y disolvente para solución oral sólo deben utilizarse en niños menores de 1 año.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave ($\text{ACr} < 30 \text{ ml/min}$) en pacientes adultos.
- $\text{TFGe} < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ en pacientes pediátricos.
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo, 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 en circunstancias específicas. Éstas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2), cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso central o arterial o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular (ver sección 4.5).
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5).
- Prótesis válvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe utilizarse 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 hemorragia potencialmente mortales o no controladas, cuando se requiera una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, se dispone del agente reversor específico idarucizumab. No se han establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. En pacientes adultos, otras opciones posibles son la sangre entera fresca o el plasma fresco congelado, concentrados de factores de coagulación (activados o no activados), factor VIIa recombinante o concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

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

Factores de riesgo

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

Tabla 3: Factores que pueden aumentar el riesgo hemorrágico.

	Factor de riesgo
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<u>Principales:</u> <ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (30- 50 mL/min ACr)• Inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.3 y 4.5)• Medicación concomitante con Inhibidores de leves a moderados de la gp-P (por ejemplo, amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor; ver sección 4.5) <u>Secundarios:</u> <ul style="list-style-type: none">• Bajo peso corporal (< 50 kg) en pacientes adultos
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel• AINE• ISRS o IRSN• Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades / procedimientos con riesgos hemorrágicos	<ul style="list-style-type: none">• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos• Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas• Biopsia reciente, traumatismo mayor• Endocarditis bacteriana• Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

Se dispone de datos limitados en pacientes adultos < 50 kg (ver sección 5.2).

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

Precauciones y gestión del riesgo hemorrágico

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

Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, ISRS e IRSN, ver sección 4.5), que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo. Dabigatrán etexilato sólo debe administrarse si el beneficio supera los riesgos de sangrado.

Se dispone de datos clínicos limitados para pacientes pediátricos con factores de riesgo, incluyendo pacientes con meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos (ver sección 5.1). En estos pacientes, el dabigatrán etexilato sólo debe administrarse si el beneficio esperado supera los riesgos de hemorragia.

Monitorización clínica estrecha

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 3 más arriba). Debe tenerse especial precaución cuando dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con disminución de la función renal (ver sección 4.5).

Se recomienda una supervisión minuciosa para detectar signos de hemorragia en pacientes tratados concomitantemente con AINE (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

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

Si se presentan hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse el origen de la hemorragia y considerar el uso del agente de reversión específico (idarucizumab) en pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado gastrointestinal. En el caso de pacientes pediátricos, deben seguirse 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 relacionada con dabigatrán puede ser útil para detectar una exposición excesiva al dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales.

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

La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes tratados con dabigatrán etexilato y se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de INR.

En la Tabla 4 se muestran los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que pueden asociarse a un mayor riesgo de hemorragia. Frecuencia no conocidas los umbrales correspondientes para pacientes pediátricos (véase la sección 5.1).

Tabla 4: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que pueden asociarse a un mayor riesgo de hemorragia.

Prueba (valor mínimo)	Umbral
TTDd [ng/mL]	> 67

TEC [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 TTdTTd, 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 en tratamiento con dabigatrán etexilato que se deban someter a una intervención quirúrgica o procedimientos invasivos presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de dabigatrán etexilato.

Se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento temporalmente para realizar 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 tenerse en cuenta antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar a determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

Se debe interrumpir, temporalmente el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se requiera una rápida reversión del efecto anticoagulante, se dispone del agente reversor específico (idarucizumab) del dabigatrán. para pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

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

Cirugía/intervenciones subagudas

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/intervención quirúrgica debe retrasarse, si es posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no puede retrasarse, 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 procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que pueda ser necesaria una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir el dabigatrán etexilato 2- 4 días antes de la cirugía.

La Tabla 5 resume las normas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

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

Función renal (ACr en mL/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender el dabigatrán etexilato antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 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 6.

Tabla 6: Reglas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos en pacientes pediátricos.

Función renal (TFGe en mL/min/1,73 m ²)	Suspender el dabigatrán antes de una cirugía programada
> 80	24 horas antes
50- 80	2 días antes
< 50	Estos pacientes no han sido estudiados (ver sección 4.3).

Anestesia raquídea/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 para detectar signos y síntomas neurológicos de hematoma espinal o epidural.

Fase postoperatoria

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

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

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

Los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del dabigatrán etexilato en estos pacientes son limitados, por lo que deben tratarse con precaución.

Cirugía de fractura de cadera

No existen 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

En los principales ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con enzimas hepáticas elevadas > 2 LSN. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes, por lo que no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que se espere que tenga 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 produzca una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y debe evitarse (ver secciones 4.5 y 5.2).

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido el dabigatrán etexilato, no se recomiendan en pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados de síndrome antifosfolípido. En particular, en los pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a un aumento de las tasas de episodios trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con cáncer activo (TEV pediátrico)

Se dispone de datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos con cáncer activo.

Población pediátrica

Para algunos pacientes pediátricos muy específicos, por ejemplo pacientes con enfermedad del intestino delgado en los que la absorción puede verse afectada, debe considerarse el uso de un anticoagulante con una vía de administración parenteral.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con transportadores

El dabigatrán etexilato es un sustrato para el transportador de eflujo gp-P. Se espera que la administración concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 7) produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

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

Tabla 7: Interacciones con transportadores.

<u>Inhibidores de la gp-P</u>
<i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>

Ketoconazol	El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC _{0-∞} y C _{max} totales del dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.
Dronedarona	Cuando dabigatrán etexilato y dronedarona se administraron al mismo tiempo, los valores totales del AUC _{0-∞} y C _{max} de dabigatrán aumentaron unas 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras la administración de dosis múltiples 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	En base a los resultados <i>in vitro</i> , cabe esperar un efecto similar al del ketoconazol.
Glecaprevir / pibrentasvir	Se ha demostrado que el uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición al dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
Tacrolimus	Se ha observado que, <i>in vitro</i> , el tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con el itraconazol y la ciclosporina. El dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everólimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.
<i>Precauciones en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)</i>	

Verapamil	<p>Cuando dabigatrán etexilato (150 mg) se administró simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC del dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>La mayor elevación en la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo administrada una hora antes de la toma de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{máx} aproximadamente 2,8 veces y del AUC de aproximadamente 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{máx} aproximadamente 1,9 veces y del AUC de aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{máx} de aproximadamente 1,6 veces y del AUC aproximadamente 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa cuando el verapamilo se administró 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la C_{máx} de aproximadamente 1,1 veces y del AUC de aproximadamente 1,2 veces). Esto se explica por la absorción completa de dabigatrán después de 2 horas.</p>
Amiodarona	<p>Cuando se coadministró dabigatrán etexilato con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y de su metabolito activo DEA se mantuvieron esencialmente inalterados. El AUC y la C_{máx} del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. Teniendo en cuenta la larga vida media de la amiodarona, la posibilidad de una interacción durante semanas tras la interrupción de la amiodarona (véanse los apartados 4.2 y 4.4).</p>
Quinidina	<p>La quinidina se administró en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1 000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El AUC_{τ,ss} y la C_{máx,ss} del dabigatrán se incrementaron de media de 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Cuando se administró claritromicina (500 mg dos veces al día) junto con dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, se observó un aumento del AUC de aproximadamente 1,19 veces y de la C_{máx} de aproximadamente 1,15</p>

Ticagrelor	<p>Cuando una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato se administró simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la C_{máx} de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples 90 mg dos veces al día de ticagrelor, el aumento de la exposición al dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la C_{máx} y el AUC, respectivamente.</p> <p>La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el AUC_{τ,ss} y la C_{máx,ss} de dabigatrán 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento de AUC_{τ,ss} y C_{máx,ss} de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta administración escalonada es la recomendada para el inicio de ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el AUC_{τ,ss} y la C_{max,ss} ajustados de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.</p>
Posaconazol	El posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P, pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando se el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.
<u>Inductores de la gp-P</u>	
<i>Debe evitarse el uso concomitante.</i>	
P. ej., rifampicina, Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoína	<p>Se espera que la administración concomitante provoque una disminución de las concentraciones de dabigatrán.</p> <p>La dosificación previa del inductor de la sonda rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó el pico total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y un 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, causando una exposición de dabigatrán cercana a la de referencia el séptimo día tras el cese del tratamiento con rifampicina. No se observó ningún aumento adicional de la biodisponibilidad después de otros 7 días.</p>
<u>Inhibidores de la proteasa como ritonavir</u>	
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
P. ej., ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y por lo que no se recomienda el tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato.
<u>Sustrato de la gp-P</u>	
Digoxina	En un ensayo realizado con 24 sujetos sanos, al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina, no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición al dabigatrán.

No hay experiencia, o ésta es limitada, con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilizan concomitantemente con dabigatrán etexilato: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de la heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (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 la fibrilación auricular (ver sección 4.3).

Tabla 8: Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios.

AINE	Se ha demostrado que los AINE administrados para la analgesia a corto plazo no se asocian con aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran junto con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en un ensayo clínico de fase III que comparaba 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 % tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos voluntarios, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no produjo una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con con clopidogrel en monoterapia. Además, el $AUC_{\tau,ss}$ 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 permanecieron esencialmente inalterados al comparar el tratamiento combinado y los respectivos mono-tratamientos. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron aproximadamente un 30- 40 % (ver sección 4.4) .
ASA	La administración conjunta de AAS y 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia del 12 % al 18 % y 24 % con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como la enoxaparina y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días con 40 mg de enoxaparina s.c. una vez al día, 24 horas después de la última dosis de enoxaparina, la exposición al dabigatrán fue ligeramente inferior a la observada tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con pretratamiento de enoxaparina, en comparación con la observada tras el tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto se debe al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera clínicamente relevante. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento de enoxaparina.

Otras interacciones

Tabla 9: Otras interacciones.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)

ISRS, IRSN	Los ISRS y los IRSN aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento de un ensayo clínico de fase III que compara el dabigatrán con la warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY).
<i>Sustancias que influyen en el pH gástrico</i>	
Pantoprazol	Al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con pantoprazol, se observó una disminución del AUC del dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con dabigatrán etexilato en ensayos clínicos, y el tratamiento concomitante con IBP no pareció reducir la eficacia de dabigatrán etexilato.
Ranitidina	La administración de ranitidina junto con dabigatrán etexilato no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción del dabigatrán.

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

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

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Dabigatrán etexilato no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos clínicos del 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 con animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución de las implantaciones y un aumento de la pérdida preimplantacional a 70 mg/kg (lo que representa un nivel de exposición plasmática 5 veces superior en comparación con 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 superior al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embrionofetal, junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio prenatal y postnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las madres (dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en los pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El dabigatrán etexilato se ha evaluado en ensayos clínicos globales en aproximadamente 64 000 pacientes; de los cuales aproximadamente 35 000 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato.

En estudios de prevención de TEV controlados activamente, 6 684 pacientes fueron tratados con 150 mg o 220 mg diarios de dabigatrán etexilato.

Los episodios notificados con mayor frecuencia son episodios de sangrado, que se producen en aproximadamente el 14 % de los pacientes; la frecuencia de sangrados mayores (incluidas las hemorragias en el lugar de la herida) es inferior al 2 %.

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

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 10 muestra las reacciones adversas clasificadas por Clases de Órganos del Sistema (SOC) y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 10: Reacciones adversas.

Sistema de clasificación de órganos / Término preferente	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Disminución de la hemoglobina	Frecuente
Anemia	Pocofrecuente
Disminución del hematocrito	Poco frecuente
Trombocitopenia	Rara
Neutropenia	Frecuencia no conocida
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
Trastorno del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad a los medicamentos	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara
Angioedema	Rara

Urticaria	Rara
Erupción	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 la 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
Aumento de la alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Aumento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea	Poco frecuente
Alopecia	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourológica, incluyendo hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Rara
Hemorragia en la zona del catéter	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara
Lesiones traumáticas , intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia traumática	Poco frecuente
Hematoma posintervención	Poco frecuente
Hemorragia posintervención	Poco frecuente
Secreción posintervención	Poco frecuente
Secreción de la herida	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de la incisión	Rara
Anemia postoperatoria	Rara

Procedimientos quirúrgicos y médicos	
Drenaje de heridas	Rara
Drenaje posintervención	Rara

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones hemorrágicas

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de dabigatrán etexilato puede asociarse a un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido u órgano. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o extensión de la hemorragia y/o anemia. En los estudios clínicos se observaron con mayor frecuencia hemorragias de las mucosas (por ejemplo, gastrointestinales, genitourinarias) durante el tratamiento a largo plazo con dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento con AVK. Así pues, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito son útiles para detectar hemorragias ocultas. El riesgo de hemorragias puede aumentar en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal moderada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia o con inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y *shock* inexplicable.

Se han notificado con dabigatrán etexilato complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión y nefropatía relacionada con anticoagulantes en pacientes con factores de riesgo predisponentes. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que está recibiendo tratamiento anticoagulante. Para pacientes adultos, se dispone de un agente reversible específico para dabigatrán, idarucizumab, en caso de hemorragia incontrolable (ver sección 4.9).

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

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

	Dabigatrán etexilato 150 mg N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1 866(100.0)	1 825(100.0)	1 848(100.0)
Sangrados mayores	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Cualquier sangrado	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

Agranulocitosis y neutropenia

Se han notificado muy raramente agranulocitosis y neutropenia durante el uso posterior a la aprobación de dabigatrán etexilato. Dado 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 se estimó en 7 acontecimientos por 1 millón de años- paciente para la agranulocitosis y en 5 acontecimientos por 1 millón de años- paciente 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, 328 pacientes pediátricos fueron tratados con dabigatrán etexilato. Los pacientes recibieron dosis ajustadas a su edad y peso de una formulación de dabigatrán etexilato apropiada para su edad.

En general, se espera que el perfil de seguridad en niños sea el mismo que en adultos.

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

Tabla de reacciones adversas

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

	Frecuencia
Sistema de clasificación de órganos / Término preferido.	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Disminución de la hemoglobina	Poco frecuente
Trombocitopenia	Frecuente
Disminución del hematocrito	Poco frecuente
Neutropenia	Poco frecuente
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
Trastorno del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad a los medicamentos	Poco frecuente
Erupción	Frecuente
Prurito	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
Angioedema	Frecuencia no conocida
Urticaria	Frecuente
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	
Hematoma	Frecuente
Hemorragia	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuente
Hemoptisis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente
Dolor abdominal	Poco frecuente
Diarrea	Frecuente
Dispepsia	Frecuente
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 la alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de la aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea	Poco frecuente
Alopecia	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourológica, incluyendo hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Frecuencia no conocida
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Frecuencia no conocida
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los 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%) presentaron 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 hemorrágicos 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 graves, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, poner en peligro la vida o incluso causar 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 dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

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

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que dabigatrán se excreta predominantemente 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 interrumpirse el tratamiento con dabigatrán etexilato e investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe aplicar un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para pacientes adultos en situaciones en las que se requiere una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente reversor 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 factores de coagulación (activados o no activados) o de factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en la reversión del efecto anticoagulante del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de concentrados de factores de coagulación sugeridos. Debe tenerse precaución al interpretar estas pruebas. También debe considerarse la administración de concentrados de plaquetas en los casos en que exista trombocitopenia o se hayan utilizado antiagregantes plaquetarios de acción prolongada. Todo tratamiento sintomático debe administrarse 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 la trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTdd) calibrada y cuantitativa proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que puede compararse con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas. Cuando la prueba de TTdd calibrada proporciona un resultado de concentración plasmática de dabigatrán en el límite de cuantificación o por debajo de este, debe considerarse una prueba de coagulación adicional como por ejemplo el TT, TCE o 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 TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Aunque los valores elevados 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, es decir, 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, determinado en el valle (para los límites de TTPa ver la sección 4.4, tabla 4) se asocia 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, fue de 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 (es decir, 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán), fue de media de 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 (ango entre los percentiles 25 y 75).

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

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán fue de 67 ng/mL, determinado en el valle (20- 28 horas después de la dosis anterior) (ver las secciones 4.4 y 4.9),
- el percentil 90 del PTPa 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 rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día.

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

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

Ensayos clínicos de la 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 artroplastia de cadera) recibieron 75 mg o 110 mg de dabigatrán etexilato en las 1- 4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 mg o 220 mg una vez al día habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después diariamente. En el ensayo RE-MODEL (artroplastia de rodilla) el tratamiento se administró durante 6- 10 días y en el estudio RE-NOVATE (artroplastia de cadera), durante 28- 35 días. Se trató a un total de 2 076 pacientes (rodilla) y 3 494 (cadera), respectivamente.

La combinación de TEV total (incluida la embolia pulmonar [EP], la 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 (incluidas la EP y la TVP proximal, ya sea sintomática o asintomática, detectada mediante venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con la TEV constituyeron una variable de valoración secundaria y se considera de mejor relevancia clínica.

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

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

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

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

Los datos para el 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 14.

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

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

Ensayo	Dabigatrán etexilato	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	909	888	917
Incidencias (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0.78	1.09	
IC 95	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (rodilla)			
N	506	527	511
Incidencias (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0.73	1.08	
IC 95	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

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

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	880	874	897
Incidencias (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0.9	1.28	
IC 95	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (rodilla)			
N	503	526	512
Incidencias (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0.97	1.07	
IC 95	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

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

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
Pacientes tratados N	1 146	1 163	1 154
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (rodilla)			

Pacientes tratados N	6	7	6
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

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

Un ensayo clínico de fase II estudió el dabigatrán etexilato y la warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomática/asintomática de las prótesis valvulares) y más episodios hemorrágicos con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente postoperados, los sangrados mayores se manifestaron predominantemente como derrames pericárdicos hemorrágicos, específicamente en pacientes que empezaron a tomar dabigatrán etexilato de forma temprana (es decir, el día 3) después de la cirugía de sustitución de una válvula cardíaca (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Estudios clínicos de profilaxis del TEV tras una artroplasia 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 sometidos a artroplasia 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 seguridad del dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento habitual para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. El estudio se diseñó como un estudio de no inferioridad, abierto, aleatorizado y con grupos paralelos. Los pacientes incluidos se asignaron aleatoriamente según un esquema 2:1 a una formulación adecuada a la edad (cápsulas, gránulos recubiertos o solución oral) de dabigatrán etexilato (dosis ajustadas a la edad y el peso) o al tratamiento habitual compuesto por heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de la vitamina K (AVK) o fondaparinux (1 paciente de 12 años). 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 fueron meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos.

En total, se había aleatorizado a 267 pacientes. De ellos, 176 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato y 90 pacientes conforme al tratamiento habitual (1 paciente aleatorizado no fue tratado). 168 pacientes tenían entre 12 y menos de 18 años, 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 de tratamiento habitual cumplían los criterios de la variable principal combinada (resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de TEV asociado a mortalidad). La diferencia correspondiente en las tasas demostró la no inferioridad del dabigatrán etexilato frente al tratamiento habitual. En general, también se observaron resultados homogéneos entre los subgrupos: no se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento para los subgrupos por edad, sexo, región y presencia de determinados factores de riesgo. Para los 3 estratos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que alcanzaron la variable principal de 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 en 4 pacientes (2,3%) del grupo de dabigatrán etexilato y en 2 pacientes (2,2%) del grupo de tratamiento habitual. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de angrado mayor. Treinta y ocho pacientes (21,6%) del grupo de dabigatrán etexilato y 22 pacientes (24,4%) del grupo de tratamiento habitual presentaron alguna hemorragia, la mayoría de ellas clasificadas como menores. El criterio de valoración combinado de hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante (durante el tratamiento) se notificó en 6 (3,4%) pacientes del grupo de etexilato de dabigatrán y en 3 (3,3%) pacientes del grupo de tratamiento habitual.

Se llevó a cabo un estudio de seguridad de fase III, multicéntrico, abierto, de cohortes prospectivas y con un solo grupo (1160.108) para evaluar la seguridad del dabigatrán etexilato para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requirieron anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmada (durante al menos 3 meses) o tras completar el estudio DIVERSITY. Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas a su edad y peso de una formulación apropiada para su edad (cápsulas, gránulos recubiertos o solución oral) de dabigatrán etexilato hasta la resolución del factor de riesgo clínico o hasta un máximo de 12 meses. Las variables principales del estudio incluían la recurrencia 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, 162 de ellos en el rango de edad 1 (entre 12 y menos de 18 años de edad), 43 en el rango de edad 2 (entre 2 y menos de 12 años de edad) y 9 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 hemorragias confirmadas por adjudicación durante el periodo 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 una hemorragia NMCR confirmada por adjudicación en los primeros 12 meses. No se produjo ninguna muerte durante el tratamiento. Durante el periodo de tratamiento, 3 pacientes (1,4%) desarrollaron un síndrome posttrombótico (SPT) o sufrieron un empeoramiento del SPT en los primeros 12 meses.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Absorción

Un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria de dabigatrán etexilato, 1- 3 horas después de una intervención quirúrgica, demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, mostrando un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo suave sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se

alcanzan a las 6 horas de la administración en el periodo postoperatorio debido a factores coadyuvantes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientes de la formulación del medicamento oral.

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 $C_{\text{máx}}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis.

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

Distribución

Se observó una baja unión 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 corporal total, lo que indica una distribución tisular moderada de dabigatrán.

Biotransformación

Se estudió el metabolismo y la excreción de dabigatrán tras una dosis intravenosa única de dabigatrán radiomarcado en sujetos varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radiactividad derivada del dabigatrán se eliminó principalmente por la orina (85 %). La excreción fecal representó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radiactividad total osciló entre el 88- y el 94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

El dabigatrán se conjuga formando acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido, cada uno de los cuales representa menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Solo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada en la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min correspondiente a la tasa de filtración glomerular.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron un descenso biexponencial con una vida media terminal media de 11 horas en sujetos sanos de edad avanzada. Tras múltiples dosis se observó una vida media terminal de unas 12- 14 horas. La vida media fue independiente de la dosis. Como se muestra en la tabla 16, la vida media se prolonga si la función renal está alterada,.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En estudios de fase I, la exposición (AUC) de 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 aquellos sin 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 vida media aproximadamente 2 veces más prolongada que las observadas en una población sin insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

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

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

Además, se evaluó la exposición al dabigatrán (en 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 inmediatamente 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, una duración de cuatro horas y un flujo sanguíneo de 200 mL/min o 350-390 mL/min. El resultado fue una eliminación del 50 % al 60 % de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de sustancia eliminada por diálisis es proporcional al flujo sanguíneo hasta un flujo sanguíneo de 300 mL/min. La actividad anticoagulante del dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I con sujetos de edad avanzada mostraron un incremento de entre el 40 y el 60 % del AUC y de más del 25 % en la $C_{m\acute{a}x}$ en comparación con sujetos jóvenes.

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

Insuficiencia hepática

No se observaron cambios 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 se encontraban en la categoría ≥ 50 kg y < 100 kg sin que se detectaran diferencias claras (ver las secciones 4.2 y 4.4). Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes adultos < 50 kg.

Sexo

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

Origen étnico

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y farmacodinámica del dabigatrán.

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. Según 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 entre 2 y < 12 años 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. Esto ha sido confirmado por estudios *in vivo* con voluntarios sanos, que no mostraron ninguna interacción 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 se debieron al efecto farmacodinámico magnificado del dabigatrán.

Se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución de las implantaciones y un aumento 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 corporal del feto y de su viabilidad, junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio prenatal y postnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en los pacientes).

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Wistar Han, la mortalidad se asoció con episodios de sangrado a exposiciones similares, a las que se observaron hemorragias en animales adultos. Tanto en ratas adultas como juveniles, se considera que la mortalidad está relacionada con la actividad farmacológica exagerada del dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y la manipulación.

Los datos del estudio de toxicidad juvenil no indicaron un aumento de la sensibilidad a la toxicidad, ni ninguna toxicidad específica de los animales jóvenes.

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Ácido tartárico

Goma arábica

Hipromelosa 2910

Dimeticona 350

Talco

Hidroxipropilcelulosa

Cubierta de la cápsula

Carragenano

Cloruro de potasio

Dióxido de titanio (E-171)

Hipromelosa 2910

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Este medicamento está disponible en envases que contienen:

10 x 1, 30 x 1 o 60 x 1 cápsulas duras en blísteres precortados o no precortados unidos de Aluminio /OPA-ALU-PVC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siga estas instrucciones en caso de que el blíster sea precortado y se despegue para extraer las cápsulas de Dabigatrán etexilato Alter Genéricos de su blíster:

- Se debe separar un blíster individual de la tira de blíster a través de la línea perforada.
- Se debe desprender la lámina posterior y extraer la cápsula.
- No presione las cápsulas duras a través de la lámina del blíster.

- No despegue la lámina del blíster hasta que la cápsula dura sea necesaria.

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

Laboratorios Alter, S.A.
C/Mateo Inurria 30
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.565

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

Septiembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2025

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