

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán etexilato Alter Genéricos 110 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 126,83 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato) equivalente a 110 mg dabigatrán etexilato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras de color azul, de tamaño 1, conteniendo pellets de color blanquecino a amarillo pálido (aprox. 19,4 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.

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

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

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 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

Las cápsulas de dabigatrán etexilato pueden utilizarse en adultos y pacientes pediátricos mayores de 8 años 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 la intervención	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

Reducción posológica recomendada

Pacientes con insuficiencia renal moderada deterioro (aclaramiento de creatinina (ACr) 30- 50 mL/min)	una única cápsula individual 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)
Los pacientes que reciben concomitantemente verapamilo*, amiodarona, quinidina			
Pacientes de 75 años de edad o más			

*Para pacientes con insuficiencia renal moderada tratados concomitantemente con verapamilo, véase 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 a los 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 de 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 al 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 (ACr < 30 mL/min) está contraindicado (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30- 50 mL/min), se recomienda una reducción de la dosis (ver 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 kg o > 110 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 programada no es relevante.

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

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

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular,, TVP y EP se muestran en la tabla 2.

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

	Recomendación posológica
Prevención del ictus y 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 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.
<u>Reducción recomendada de la dosis</u>	
Pacientes de edad ≥ 80 años	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	
<u>Se debe considerar la reducción de dosis</u>	
Pacientes entre 75- 80 años	
Pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30- 50 mL/min)	Debe seleccionarse una dosis diaria de dabigatrán etexilato de 300 mg o 220 mg en función de 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, debe indicarse a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para que les cambie a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y la embolia sistémica asociados a la 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) para excluir a los pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 mL/min) (ver secciones las 4.3, 4.4 y 5.2).
- También debe evaluarse la función renal cuando se sospeche una disminución de la misma (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

Requisitos adicionales en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y en pacientes mayores de 75 años de edad:

- Durante el tratamiento con dabigatrán etexilato, se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o con mayor frecuencia según sea necesario en determinadas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante de determinados medicamentos).

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

Duración del uso

La duración del uso de 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	La terapia debe continuarse a largo plazo.
TVP/EP	La duración de la terapia debe individualizarse tras una cuidadosa evaluación de la beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La terapia de corta duración (al menos 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (por ejemplo, cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP o EP idiopáticas.

Dosis olvidada

Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. A partir de las 6 horas anteriores a la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada.

No debe tomarse una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

El tratamiento con dabigatrán etexilato no debe interrumpirse sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presenta síntomas gastrointestinales 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:

Debe interrumpirse 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 tratamientos continuos (por ejemplo, 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 debe ajustarse en función de la ACr de la siguiente forma:

- ACr \geq 50 mL/min, el AVK debe iniciarse 3 días antes de interrumpir el dabigatrán etexilato.
 - ACr \geq 30- < 50 mL/min, los AVK deben iniciarse 2 días antes de interrumpir dabigatrán etexilato.
- Dado que el dabigatrán etexilato puede afectar al índice internacional normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de que se haya suspendido el dabigatrán etexilato durante al menos 2 días. Hasta entonces, los valores de INR deben interpretarse con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

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

Cardioversión (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes pueden seguir tomando dabigatrán etexilato mientras se les practica la cardioversión.

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

No se dispone de datos sobre el tratamiento con 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

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

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con stent pueden ser tratados con dabigatrán etexilato en combinación con antiagregantes plaquetarios una vez conseguida la hemostasia (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con riesgo de hemorragia

Los pacientes con mayor riesgo de hemorragia (véanse las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben ser sometidos a una estrecha monitorización clínica (búsqueda de signos de hemorragia o anemia). El ajuste de la dosis debe decidirse a discreción del médico, tras evaluar el beneficio potencial y el riesgo para un paciente individual (ver tabla 2 anterior). Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por 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 tomada como una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando se produzca una hemorragia clínicamente relevante, deberá interrumpirse el tratamiento. En sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico, puede considerarse una reducción de la dosis debido al elevado riesgo de hemorragia gastrointestinal mayor (ver tabla 2 anterior y sección 4.4).

Insuficiencia renal

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

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve ($ACr 50- \leq 80 \text{ mL/min}$). Para los pacientes con insuficiencia renal moderada ($ACr 30- 50 \text{ mL/min}$) la dosis recomendada de etexilato de dabigatrán es también de 300 mg tomados como una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, para pacientes con alto riesgo de hemorragia, debe considerarse una reducción de la dosis de dabigatrán etexilato a 220 mg 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 a moderados de la glicoproteína P (gp- P), es decir, 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 dosis para pacientes que reciben verapamilo concomitantemente (ver tabla 2 anterior y secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, dabigatrán etexilato y verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2), pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con un peso corporal $< 50 \text{ kg}$ (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 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 debe iniciarse tras el 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 otra 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 cápsulas se basa en el peso y la edad del paciente, como se muestra en la tabla 4. La dosis debe ajustarse en función del peso y la edad a durante el tratamiento.

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

Tabla 4: Dosis diaria única y total de dabigatrán etexilato en miligramos (mg) por peso en kilogramos (kg) y edad en años del paciente.

Combinaciones de peso y 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 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 el 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 TFGe ≥ 50 mL/min/1,73m² deben ser tratados con la dosis según la tabla 4.

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 próxima dosis programada. A partir de las 6 horas anteriores a la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada.

Nunca debe tomarse una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Interrupción de dabigatrán etexilato

El tratamiento con etexilato de dabigatrán 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 tratamiento continuo (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 interrumpir 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).

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

- Los gránulos recubiertos, que pueden utilizarse en niños menores de 12 años tan pronto como el niño sea capaz de tragar alimentos blandos.
- El 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 ($ACr < 30 \text{ ml/min}$) en pacientes adultos
- $TFGe < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ en pacientes pediátricos
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, medular u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, 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. Estas 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 se espera que tenga algún impacto en la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la combinación de dosis fija 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 utilizarse con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afecten 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 de dabigatrán, se dispone del agente reversor específico idarucizumab. No se ha 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 factor de coagulación (activado o no activado), el factor VIIa recombinante o los concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

En estudios clínicos, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) graves. Se observó un aumento de riesgo en las personas de edad avanzada (≥ 75 años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (véase también la tabla 5) son 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 hemorrágico.

	Factor de riesgo
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que aumentan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (30- 50 mL/min ACr)• Inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.3 y 4.5)• Medicación concomitante con Inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p.ej. amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor; ver sección 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Bajo peso corporal (< 50 kg) en pacientes adultos

Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel• AINE• ISRS o IRSN• Otros medicamentos que pueden alterar 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).

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

Precuciones 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 hemorragia grave requiere una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo. Dabigatrán etexilato sólo debe administrarse si el beneficio supera los riesgos de hemorragia.

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 hemorrágicos.

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 (véase la tabla 5 mas 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, sobre todo 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 AINEs (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, investigarse el origen de la hemorragia y considerar el uso del agente específico de reversión (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 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 excesivamente alta a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales.

El tiempo de trombina diluida (TTD), 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 6 se muestran los umbrales de las pruebas de coagulación en valores en el valle para pacientes adultos que pueden asociarse 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 pueden asociarse a un mayor riesgo de hemorragia.

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	Prevención primaria de TEV en cirugía ortopédica	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP
TTd [ng/mL]	> 67	> 200
TEC [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles	> 3
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad].	> 1.3	> 2
INR	No debe realizarse	No debe realizarse

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

El uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo puede considerarse si el paciente presenta un TTdTTd, ECT o TTPa que no supere el límite superior de la normalidad (ULN) según el rango de referencia local.

Cirugía e intervenciones

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

Los pacientes pueden seguir recibiendo dabigatrán etexilato mientras están siendo sometidos a una cardioversión. No se dispone de datos para el tratamiento con 110 mg dos veces al día de etexilato de dabigatrán en pacientes sometidos a ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.2).

Se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento temporalmente para realizar intervenciones y está justificada una monitorización de la anticoagulación. La eliminación de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede ser más lenta (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 reversión rápida del efecto anticoagulante, se dispone del agente reversor específico (idarucizumab) del dabigatrán para pacientes adultos. La eficacia y seguridad de idarucizumab no se han establecido 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, puede aumentar el riesgo de hemorragia. 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 dabigatran etexilato al menos 24 horas antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o 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 7 resume las normas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Tabla 7: Reglas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Función renal (ACr en mL/min)	Semivida estimada (horas)	Dabigatrán etexilato debe suspenderse antes de la 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: Reglas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos.

Función renal (TFGe en mL/min/1,73m ²)	Suspender 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 punción traumática o repetida 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 lo antes posible, 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, especialmente los pacientes con función renal reducida (ver también tabla 5), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes con alto riesgo de mortalidad quirúrgica y con factores de riesgo intrínsecos de eventos 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.

Insuficiencia hepática

En los principales ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con enzimas hepáticas elevadas > 2 LSN de los principales ensayos clínicos.. No se dispone de experiencia de tratamiento para esta subpoblación de pacientes, por lo que no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Está contraindicado el deterioro hepático o la enfermedad hepática que se espere que tenga algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Interacción con inductores de gp-P

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

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido el etexilato de dabigatrán, 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 antibeta2glicoproteína 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.

Infarto de miocardio (IM)

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

En los tres estudios activos controlados de fase III sobre TVP/EP, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilate que en los que recibieron warfarina: 0,4% frente a 0,2% en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE-COVER II; y 0,8% frente a 0,1% en el estudio a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio ($p=0,022$).

En el estudio RE-SONATE, que comparó dabigatrán etexilate con placebo, la tasa de IM fue del 0,1% en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilate y del 0,2% en los que recibieron placebo.

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

No se han establecido la eficacia y la seguridad para pacientes con TVP/EP con cáncer activo. Existen 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 pueda estar afectada, debe considerarse el uso de un anticoagulante con vía de administración parenteral.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones entre transportadores

Dabigatrán etexilate es un sustrato para el transportador de eflujo gp-P. Se espera que la administración concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 9) 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 hemorragia 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 secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

Tabla 9: Interacciones de los 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 $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} totales 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	Cuando dabigatrán etexilato y dronedarona se administraron al mismo tiempo, los valores totales del AUC _{0-∞} y Cmáx 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 dia, y aproximadamente unas 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 similar de efecto inhibidor sobre la gp-P como la observada con itraconazol y ciclosporina. El dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, existen datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores fuertes de la gp-P.

Precauciones en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)	
Verapamil	<p>Cuando dabigatrán etexilato (150 mg) se administró simultáneamente con verapamilo oral, la Cmax y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de la 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 ingesta de etexilato de dabigatrán (aumento de la Cmáx en aproximadamente 2,8 veces y del AUC en aproximadamente 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la Cmáx en aproximadamente 1,9 veces y del AUC en aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la Cmáx en aproximadamente 1,6 veces y 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 Cmáx en 1,1 veces aproximadamente y del AUC en 1,2 veces aproximadamente). Esto se explica por la absorción completa de dabigatrán después de 2 horas.</p>

Amiodarona	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 Cmáx del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. Teniendo en cuenta la larga vida media de la amiodarona, la puede existir un potencial de interacción durante semanas tras la interrupción de la amiodarona (véanse los apartados 4.2 y 4.4).
Quinidina	La quinidina se administró en dosis de 200 mg cada 2 nd hora 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 Cmáx,ss de dabigatrán aumentaron una media de 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (véanse las secciones 4.2 y 4.4).
Clarithromicina	Cuando se administró claritromicina (500 mg dos veces al día) junto con dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, aumento del AUC en aproximadamente 1,19 veces y del C _{max} en aproximadamente 1,15 veces.
Ticagrelor	<p>Cuando se coadministró una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la Cmáx 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 Cmáx 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 Cmax,ss 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 etexilato de dabigatrán (en estado estacionario), el aumento del AUC_{τ,ss} y de la Cmáx,ss de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con el etexilato de dabigatrán administrado solo. Esta administración escalonada es la recomendada para el inicio de ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>Administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al dia (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentaron el AUC_{τ,ss} y la Cmáx,ss ajustados de dabigatrán 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.</p>
Posaconazol	El posaconazol también inhibe la gp-P en cierta medida, pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.
Inductores de la gp-P	
<i>Debe evitarse el uso concomitante.</i>	

Por ejemplo, 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>Dosificación previa del inductor de la sonda rifampicina a 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>	
Por ejemplo, ritonavir y sus combinaciones con otros	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidor o como inductor). 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 coadministrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina, no se observaron cambios en la exposición a la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia, o ésta es limitada, con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se 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 los antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfínpirazona (ver sección 4.4).

A partir de los datos recogidos 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 hemorragias graves tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina en aproximadamente 2,5 veces, principalmente en relación con situaciones al cambiar de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3). Además, el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios, AAS o clopidogrel duplicó aproximadamente las tasas de hemorragias graves tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina (ver sección 4.4).

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

Tabla 10: Interacciones con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

AINE	Se ha demostrado que los AINE administrados para la analgesia a corto plazo no están asociados con aumentaron el riesgo de hemorragia cuando se administraron junto con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio 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 la monoterapia con clopidogrel. Además, el AUC _{T,ss} y la C _{max,ss} de dabigatrán y las medidas de 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 _{T,ss} y la C _{max,ss} de dabigatrán aumentaron aproximadamente un 30- 40 % (ver sección 4.4) .
AAS	La coadministración de AAS y 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar la riesgo de cualquier hemorragia del 12 % al 18 % y 24 % con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	El uso concomitante de HBPM, como la enoxaparina y el dabigatrán etexilato no ha sido investigado específicamente. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de una vez al día 40 mg de enoxaparina s.c., 24 horas después de la última dosis de enoxaparina la exposición al dabigatrán fue ligeramente inferior a la que se produjo tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) sola. Se observó una mayor actividad anti-Fxa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con pretratamiento de enoxaparina en comparación con la observada tras tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto se debe al efecto de arrastre del tratamiento con enoxaparina y no es clínicamente relevante. Otras pruebas anticoagulantes relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente con el tratamiento previo de 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, IRSN	Los ISRS y los IRSN aumentaron el riesgo de hemorragia en RE-LY en todos los grupos de tratamiento.
<u>Sustancias que influyen en el pH gástrico</u>	
Pantoprazol	Cuando se coadministró dabigatrán etexilato con pantoprazol, se observó una disminución del AUC de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se coadministraron con dabigatrán etexilato en estudios 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 tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico de dabigatrán etexilato y 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

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado 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 sobre los lactantes durante la lactancia. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Fertilidad

No se dispone de datos 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. A dosis tóxicas para las madres (que representan un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces superior al de los pacientes), se observó en ratas y conejos una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal, 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 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 estudios clínicos globales en aproximadamente 64 000 pacientes; de los cuales aproximadamente 35 000 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato.

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

Los episodios notificados con más frecuencia son hemorragias que se producen en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo de cadera o rodilla, el 16,6 % en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y la embolia sistémica, y en el 14,4 % de los pacientes adultos tratados por TVP/EP. Además, se produjeron hemorragias en el 19,4 % de los pacientes del estudio de prevención de TVP/EP RE- MEDY (pacientes adultos) y en el 10,5 % de los pacientes del estudio de prevención de TVP/EP RE- SONATE (pacientes adultos).

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas en las tres indicaciones no son comparables y los eventos hemorrágicos se distribuyen en varias Clases de Órganos del Sistema (SOC), en las tablas 13- 17 se ofrece una descripción resumida de las hemorragias graves y eventuales desglosadas por indicación.

Aunque su frecuencia en los ensayos clínicos es baja, pueden producirse hemorragias importantes o graves que, independientemente de su localización, pueden provocar discapacidad, poner en peligro la vida o incluso causar la muerte.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 12 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de estudios y datos post-comercialización en las indicaciones prevención primaria de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, prevención de ictus tromboembólico y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP. Se clasifican bajo los encabezados de Clase de Órgano 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 12: Reacciones adversas.

Frecuencia			
Sistema de clasificación de órganos / Término preferente.	Prevención primaria de TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	Tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Disminución de la hemoglobina	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trombocitopenia	Rara	Poco	Rara
Disminución del hematocrito	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
Neutropenia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastorno del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad a los medicamentos	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Erupción	Rara	Poco frecuente	Poco
Prurito	Rara	Poco frecuente	Poco
Reacción anafiláctica	Rara	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara	Rara
Urticaria	Rara	Rara	Rara

Broncoespasmo	Frecuencia no	Frecuencia no	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia intracraneal	Rara	Poco frecuente	Rara
Trastornos vasculares			
Hematoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco
Hemorragia	Rara	Poco frecuente	Poco
Hemorragia de la herida	Poco frecuente	-	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Rara	Poco frecuente	Poco
Trastornos gastrointestinales			
Gastrointestinal hemorragia	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Rara	Frecuente	Poco
Diarrea	Poco frecuente	Frecuente	Poco
Dispepsia	Rara	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Poco frecuente	Frecuente	Poco
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco
Úlcera gastrointestinal, incluida la úlcera esofágica	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Rara	Poco frecuente	Poco
Reflujo gastroesofágico enfermedad	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco
Disfagia	Rara	Poco frecuente	Rara
Trastornos hepatobiliares			
Función hepática anómala/ Prueba de función hepática anómala	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Alanina aminotransferasa mayor	Poco frecuente	Poco frecuente	Uncrommon
Aspartato aminotransferasa mayor	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Aumento de las enzimas	Poco frecuente	Rara	Poco
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Rara	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Hemorragia cutánea	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuencia no	Frecuencia no	Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemartrosis	Poco frecuente	Rara	Poco
Trastornos renales y urinarios			
Genitourológico hemorragia, incluyendo hematuria	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Hemorragia en el punto de inyección	Rara	Rara	Rara
Hemorragia en la zona del catéter	Rara	Rara	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara	-	
Lesiones traumáticas , intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hemorragia traumática	Poco frecuente	Rara	Poco

Hemorragia en el lugar de la incisión	Rara	Rara	Rara
Hematoma postintervención	Poco frecuente	-	-
Hemorragia postintervención	Poco frecuente	-	-
Anemia postoperatoria	Rara	-	-
Secreción postintervención	Poco frecuente	-	-
Secreción de la herida	Poco frecuente	-	-
Procedimientos médicos y quirúrgicos			
Drenaje de heridas	Rara	-	-
Drenaje posprocedimiento	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 mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido u órgano. Los signos, síntomas y gravedad (incluido el 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 dabigatránil 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 dabigatránil etexilato complicaciones hemorrágicas conocidas, 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 considerarse la posibilidad de hemorragia al evaluar la afección en cualquier paciente anticoagulado. Para pacientes adultos, se dispone de un agente reversible específico para dabigatránil, idarucizumab, en caso de hemorragia incontrolable (ver sección 4.9).

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

La tabla 13 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa hemorragia durante el periodo de tratamiento en la prevención de TEV en los dos estudios clínicos pivotales, según la dosis.

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

	Dabigatránil etexilato 150 mg una vez al día N (%)	Dabigatránil etexilato 220 mg una vez al día N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratada	1 866 (100.0)	1 825 (100.0)	1 848 (100.0)
Hemorragia grave	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Cualquier hemorragia	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 acontecimientos hemorrágicos desglosados en hemorragias graves y hemorragias de cualquier tipo en el estudio pivotal que evalúa la prevención del ictus tromboembólico y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

Tabla 14: Eventos hemorrágicos en un estudio de prevención del ictus tromboembólico y 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
Hemorragia grave	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Hemorragia intracraneal	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Hemorragia digestiva	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Hemorragia mortal	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Hemorragia leve	1 566 (13.16 %)	1 787 (14.85 %)	1 931 (16.37 %)
Cualquier hemorragia	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 asignados al azar a 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de hemorragias graves en comparación con la warfarina (índice de riesgos 0,81 [$p=0,0027$]). Los sujetos aleatorizados a 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente mayor de hemorragias digestivas graves en comparación con la warfarina (índice de riesgos 1,48 [$p=0,0005$]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años.

El beneficio clínico de dabigatrán con respecto a la prevención del ictus y la embolia sistémica y la disminución del riesgo de HIC en comparación con warfarina se preserva en todos los subgrupos individuales, por ejemplo, insuficiencia renal, edad, uso concomitante de medicamentos como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que determinados subgrupos de pacientes presentan un mayor riesgo de hemorragia grave cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado con dabigatrán se debe al sangrado GI, que suele observarse en los primeros 3- 6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato.

Tratamiento de la TVP y la EP y prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos (tratamiento de la TVP/EP)

La tabla 15 muestra los eventos hemorrágicos en los estudios pivotales agrupados RE-COVER y RE-COVER II que probaron el tratamiento de la TVP y la EP. En los estudios agrupados, los criterios de valoración primarios de seguridad de hemorragia grave, hemorragia grave o clínicamente relevante y cualquier hemorragia fueron significativamente inferiores a los de warfarina a un nivel alfa nominal del 5 %.

Tabla 15: Eventos hemorrágicos en los estudios RE-COVER y RE-COVER II en los que se probó el tratamiento de la TVP y la EP.

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces diario	Warfarina	Razón de riesgo 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 cuentan a partir de la primera toma de dabigatránil etexilato o warfarina tras 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 dabigatránil etexilato. Se incluyen todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina, excepto las ocurridas durante el periodo de solapamiento entre el tratamiento con warfarina y el tratamiento parenteral.

La tabla 16 muestra los eventos hemorrágicos en el estudio pivotal RE-MEDY que probaba la prevención de la TVP y la EP. Algunos episodios hemorrágicos (ESM/ESCR; cualquier sangrado) fueron significativamente inferiores a un nivel alfa nominal del 5% en los pacientes que recibieron dabigatránil etexilato en comparación con los que recibieron warfarina.

Tabla 16: Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY de prevención de TVP y EP.

	Dabigatránil etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina	Razón de riesgo frente a warfarina (Intervalo de confianza del 95%)
Pacientes tratados	1 430	1 426	
Episodios de sangrado mayor	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Sangrado intracraneal	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	No calculable*.
Sangrado GI mayor	4 (0.3%)	8 (0.5%)	No calculable*.
Sangrado potencialmente	1 (0.1 %)	3 (0.2 %))	No calculable*.
Episodios de sangrado mayor /sangrados clínicamente	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 acontecimientos hemorrágicos en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y la EP. La tasa de la combinación de ESM/ESCR y la tasa de cualquier hemorragia fue significativamente inferior a un nivel alfa nominal del 5 % en los pacientes que recibieron placebo en comparación con los que recibieron dabigatránil etexilato.

Tabla 17: Eventos hemorrágicos en el estudio RE-SONATE de prevención de TVP y EP.

	Dabigatránil etexilato 150 mg dos veces al día	Placeb o	Razón de riesgo frente a placebo (intervalo
Pacientes tratados	68	65	
Episodios de sangrado mayor	2 (0.3 %)	0	No calculable*
Sangrado intracraneal	0	0	No calculable*
Sangrado GI mayor	2 (0.3%)	0	No calculable*
Sangrado potencialmente mortal	0	0	No calculable*
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 muy raramente agranulocitosis y neutropenia durante el uso posterior a la aprobación de dabigatránil 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 dabigatránil 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 dabigatránil etexilato. Los pacientes recibieron dosis ajustadas a su edad y peso de una formulación de dabigatránil etexilato apropiada para su edad.

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 18 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios en el tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos. Se clasifican por sistema de clasificación de órganos (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 18: Reacciones adversas.

	Frecuencia
Sistema de clasificación de órganos 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 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 hemoroidal	Frecuencia no conocida
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Frecuencia no conocida
Gastroesofagitis	Poco
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Disfagia	Poco
Trastornos hepatobiliares	
Función hepática anormal/ Hígado función Prueba anormal	Frecuencia no conocida
Aumento de la alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Aumento de las enzimas hepáticas	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea	Poco
Alopecia	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Frecuencia no conocida

Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourológica, incluida la hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Frecuencia no conocida
Hemorragia en la zona del catéter	Frecuencia no conocida
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	
Hemorragia traumática	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de la incisión	Frecuencia no conocida

Reacciones de sangrado

En los dos ensayos de fase III con 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 episodios de sangrado fue en general mayor en el grupo de mayor edad (12 a < 18 años: 28,6%) que en los grupos de menor edad (nacimiento a < 2 años: 23,3%; 2 a < 12 años: 16,2%). Las hemorragias graves o graves, independientemente de su localización, pueden provocar discapacidad, ser potencialmente mortales 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 TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetitivas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos 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 puede dializarse; la experiencia clínica para demostrar la utilidad de este enfoque en estudios clínicos es limitada (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 llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, como la hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para pacientes adultos en situaciones en las que se requiera una rápida reversión 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 los factores de coagulación (activados o no activados) o el Factor VIIa recombinante. Existen cierta evidencia experimental que apoyan 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. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar 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 según el 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 etexilato de dabigatrán se absorbe rápidamente y se convierte en dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas en el plasma y 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 la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a la fibrina y la agregación plaquetaria inducida por la 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 (TTd) 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 TTd 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.

La TCE puede proporcionar una medida directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

La prueba TTPa está ampliamente disponible y proporciona una indicación aproximada de la intensidad de la anticoagulación conseguida 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 de TTPa deben interpretarse con precaución, un valor elevado de TTPa indica que el paciente está anticoagulado.

En general, se puede suponer que estas mediciones de actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia, es decir, superar el percentil 90 de los niveles valle de dabigatrán o un ensayo de coagulación como el TTPa medido

en valle (para los umbrales de TTPa véase la sección 4.4, tabla 6) se considera asociado con un mayor riesgo de hemorragia.

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras 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 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 sección 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 supondría 1,3 veces el límite superior de la normalidad.

El TCE no se midió 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.

Prevención del ictus y 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 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 punto más bajo (10- 16 horas después de la dosis anterior), elevado aproximadamente 3 veces el límite superior de la normalidad se refiere al percentil 90 observado de prolongación del TEC de 103 segundos,
- un índice TTPa superior a 2 veces el límite superior de la normalidad (prolongación del TTPa de unos 80 segundos), en el punto máximo (10- 16 horas después de la dosis anterior) refleja el percentil 90 de las observaciones.

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

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

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatráν determinadas en el valle (10- 16 horas después de la última toma) fue de unos 146 ng/ml,
- un TCE en el valle (10- 16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 2,3 veces en comparación con el valor basal se refiere al percentil 90 observado de 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 dabigatráν etexilato dos veces al día para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la PE.

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

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

Ensayos clínicos de profilaxis del TEV tras una artroplastia mayor

En 2 grandes ensayos 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 dabigatráν etexilato en las 1- 4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 mg o 220 mg una vez al día, una vez asegurada la hemostasia, o enoxaparina 40 mg el día anterior a la cirugía y después diariamente. En el estudio RE-MODEL (prótesis de rodilla) el tratamiento duró 6- 10 días y en el estudio RE-NOVATE (prótesis de cadera) 28- 35 días. Se trató a un total de 2.076 pacientes (rodilla) y 3.494 (cadera) respectivamente.

La combinación de TEV total (incluyendo embolia pulmonar [EP] y trombosis venosa profunda proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración de 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 la TEV constituyó un criterio de valoración secundario y se considera de mejor relevancia clínica. Los resultados de ambos estudios mostraron que el efecto antitrombótico de 220 mg y 150 mg de dabigatráν etexilato fue estadísticamente no inferior al de la enoxaparina en la TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV para la dosis de 150 mg fue ligeramente peor que la de enoxaparina (tabla 19). Se observaron mejores resultados con la dosis de 220 mg, en la que la estimación puntual de TEV grave fue ligeramente mejor que la de enoxaparina (tabla 19).

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

En los estudios clínicos de fase 3 no se observaron 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 dabigatráν en la prevención del TEV o sobre las tasas de sangrado.

Los datos para el criterio de valoración de TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran en la tabla 19.

Los datos relativos para los criterios de valoración de TEV total y mortalidad por todas las causas se muestran en la tabla 20.

Los datos de los criterios de valoración de hemorragia mayores se muestran en la tabla 21.

Tabla 19: Análisis del TEV mayor y de la mortalidad relacionada con la TEV durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE.

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	909	888	917
Incidencias (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Relación de riesgo con respecto a la 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 la enoxaparina	0.73	1.08	
IC 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	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	880	874	897
Incidencias (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Relación de riesgo con respecto a la 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 la enoxaparina	0.97	1.07	
IC 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 una vez al día	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	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	67	70	69
Número de MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

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

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato proceden del estudio RE-LY (Evaluación aleatorizada del tratamiento anticoagulante a largo plazo), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado y de 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 moderado a alto de ictus y embolia sistémica. El objetivo primario de este estudio era determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración compuesto 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 edad media de 71,5 años y una índice CHADS2 medio de 2,1. La población de pacientes fue de un 64 % de hombres, un 70 % caucásicos y un 16 % asiáticos.

Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio de tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2- 3) fue del 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 sangrado, muerte vascular, HIC y sangrado total en comparación con la warfarina. Las índices de sangrados mayores con esta dosis fueron comparables a las de la warfarina. Las tasas de infarto de miocardio aumentaron ligeramente con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día en comparación con warfarina (hazard ratio 1,29; p=0,0929 y hazard ratio 1,27; p=0,1240, respectivamente). Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para el dabigatrán en comparación con la warfarina disminuyeron.

Los cuadros 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 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 a la tasa anual de sucesos

Tabla 23: Análisis del primer episodio de ictus isquémicos o hemorrágicos 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			

Incidencias (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
valor de probabilidad	0.355 3	0.000 1	
Embolia sistémica			
Incidencias (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
valor de probabilidad	0.309 9	0.158 2	
Ictus isquémico			
Incidencias (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
valor de probabilidad	0.313 8	0.035 1	
Ictus hemorrágico			
Incidencias (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
valor de probabilidad	0.000 1	< 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.

	Dabigatrániltexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrániltexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6 015	6 076	6 022
Mortalidad por cualquier causas			
Incidencias (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	

valor de probabilidad	0.130 8	0.051 7	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
valor de probabilidad	0.208 1	0.043 0	

% 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 95 % para ictus/embolia sistémica por subgrupos

Punto final	Dabigatránil etexilato 110 mg dos veces al día frente a warfarina	Dabigatránil etexilato 150 mg dos veces al día frente a 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 dabigatránil 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, dabigatránil etexilato y warfarina. No hubo ninguna interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice CHADS2.

Tabla 26: Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para sangrados mayores por subgrupos

Punto final	Dabigatránil etexilato 110 mg dos veces al día frente a	Dabigatránil etexilato 150 mg dos veces al día frente a
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)
≥ 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)		

$30 \leq y < 50$	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
$50 \leq y < 80$	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	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 RE-LY (RELY-ABLE) proporcionó información adicional sobre la seguridad de una cohorte de pacientes que continuaron con la misma dosis de dabigatrán etexilate asignada en el estudio RE-LY. Los pacientes eran elegibles para el estudio RELY-ABLE si no habían interrumpido permanentemente el medicamento del estudio en el momento de su última visita del estudio RE-LY. Los pacientes incluidos siguieron recibiendo la misma dosis de dabigatrán etexilate doble ciego asignada aleatoriamente en el estudio RE-LY, hasta 43 meses de seguimiento después del estudio RE-LY (seguimiento medio total RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 años). Se incluyeron 5.897 pacientes, que representaban el 49 % de los pacientes asignados originalmente al azar para recibir dabigatrán etexilate en RE-LY y el 86 % de los pacientes considerados idóneos para RELY-ABLE.

Durante los 2,5 años adicionales de tratamiento en RELY-ABLE, con una exposición máxima de más de 6 años (exposición total en RE-LY + RELY-ABLE), se confirmó el perfil de seguridad a largo plazo de dabigatrán etexilate para ambas dosis de prueba 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día. No se observaron datos de seguridad nuevos.

Las tasas de acontecimientos clínicos, incluidas las hemorragias graves y otras hemorragias, coincidieron con las observadas en RE-LY.

Datos de estudios observacionales

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 etexilate en la práctica clínica. En el estudio se incluyó a 4.859 pacientes tratados con dabigatrán etexilate (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 CHADS2 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 etexilate (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 72 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 concuerdan con el perfil de seguridad y eficacia establecido para dabigatrán etexilate 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 (≥ 80 años de edad para todos los países; ≥ 70 años de edad para Japón) fueron asignados de manera aleatoria al grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg o al grupo de tratamiento triple con warfarina. La variable principal fue una variable combinada de sangrado mayor adjudicado conforme a los criterios de la ISTH o episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante, para evaluar la terapia dual con dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg bid) más clopidogrel o ticagrelor (antagonista P2Y12) frente a la terapia triple con warfarina (ajustada a un INR de 2,0-3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS. La triple terapia con warfarina (ajustada a un INR de 2,0-3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS se llevó a cabo en 2 725 pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a una ICP con colocación de stent (ICP RE-DUAL). Los pacientes se asignaron aleatoriamente a dabigatrán etexilato 110 mg bid en doble terapia, dabigatrán etexilato 150 mg bid en doble terapia o warfarina en triple terapia. Los pacientes de edad avanzada fuera de Estados Unidos (≥ 80 años en todos los países, ≥ 70 años en Japón) fueron asignados aleatoriamente al grupo de dabigatrán etexilato 110 mg en terapia dual o al grupo de warfarina en terapia triple. El criterio de valoración primario fue una combinación de hemorragias graves según la definición de la ISTH o una hemorragia no grave 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 la EP en adultos (tratamiento 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 dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) con warfarina (objetivo de INR 2,0- 3,0) en pacientes con TVP aguda y/o EP. El objetivo primario de estos estudios era 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 trató a 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 de tiempo en rango terapéutico (INR de 2,0 a 3,0) fue del 60,6 %.

Los ensayos demostraron que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día no era inferior al tratamiento con warfarina (margen de no inferioridad para RE-COVER y RE-COVER II: 3,6 para la diferencia de riesgo 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	Warf arina
Pacientes tratados	2 553	2
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 la 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 la EP en adultos (prevención de TVP/EP)

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

El objetivo del estudio RE-MEDY era comparar la seguridad y eficacia del dabigatran etexilate oral (150 mg bid) con la warfarina (objetivo INR 2,0- 3,0) para el tratamiento a largo plazo y la prevención de TVP y/o EP sintomáticas recurrentes. Se aleatorizó a un total de 2 866 pacientes y se trató a 2 856 pacientes. La duración del tratamiento con etexilate de dabigatran osciló entre 6 y 36 meses (mediana de 534,0 días). En los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana de tiempo en rango terapéutico (INR 2,0- 3,0) fue del 64,9%.

El estudio RE-MEDY demostró que el tratamiento con dabigatran etexilate 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

	Dabigatran etexilate 150 mg dos veces al día	Warfarina
Pacientes tratados	1 430	1 426
TEV sintomática 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 18 meses (%)	1.7	1.4
Diferencia de riesgo frente 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 era evaluar la superioridad de dabigatrán etexilato frente a placebo para la prevención de la TVP sintomática recurrente y/o la EP en pacientes que ya habían completado entre 6 y 18 meses de tratamiento con AVK. El tratamiento deseado era de 6 meses de dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día sin necesidad de monitorización.

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

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

Tabla 29: Análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios (TEV es un compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para el estudio RE-SONATE.

	dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al	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 la 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

Estudios clínicos para la prevención de la tromboembolia en pacientes con válvulas cardíacas protésicas

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

Población pediátrica

Estudios clínicos sobre la profilaxis del TEV tras una cirugía mayor de sustitución articular Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Pradaxa en todos los grupos de la población pediátrica para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes que se han sometido a artroplastia total de cadera o de rodilla programada y para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

El estudio DIVERSITY se llevó a cabo para demostrar la eficacia y la seguridad del dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento habitual para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. El estudio se diseñó como estudio de no inferioridad, abierto, aleatorizado y con grupos paralelos. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados conforme a un esquema 2:1 a una formulación apropiada para la edad (cápsulas, granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato (dosis ajustadas en función de la edad y del peso) o al tratamiento habitual consistente en heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de la vitamina K (AVK) o fondaparinux (1 paciente de 12 años de edad). La variable principal fue una variable combinada de pacientes con resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de mortalidad relacionada con TEV. Los criterios de exclusión incluyeron meningitis, encefalitis y absceso 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 del dabigatrán etexilato y 38 pacientes (42,2 %) del grupo del tratamiento habitual cumplían los criterios de la variable principal combinada

(resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de TEV asociado a mortalidad). La diferencia correspondiente en las tasas demostró la no inferioridad del dabigatrán etexilato frente al tratamiento habitual. Por lo general también se observaron resultados homogéneos entre los subgrupos: no se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento para los subgrupos en función de la edad, el sexo, la región y la presencia de ciertos factores de riesgo. Para los tres rangos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que cumplían la variable principal de la eficacia en los grupos del dabigatrán etexilato y del tratamiento habitual, respectivamente, fueron 13/22 (59,1 %) y 7/13 (53,8 %) para los pacientes desde el nacimiento hasta <2 años, 21/43 (48,8 %) y 12/21 (57,1 %) para los pacientes de entre 2 y <12 años y 47/112 (42,0 %) y 19/56 (33,9 %) para los pacientes de entre 12 y <18 años.

Se notificaron episodios de sangrado mayor adjudicados para 4 pacientes (2,3 %) del grupo del dabigatrán etexilato y para 2 pacientes (2,2 %) del grupo del tratamiento habitual. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el primer episodio de sangrado mayor. Treinta y ocho pacientes (21,6 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 22 pacientes (24,4 %) del grupo del tratamiento habitual experimentaron algún episodio de sangrado adjudicado, la mayoría de ellos clasificados como menores. Se notificó la variable combinada de episodio de sangrado mayor (ESM) adjudicado o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) (durante el tratamiento) para 6 (3,4 %) pacientes del grupo del dabigatrán etexilato y para 3 (3,3 %) pacientes del grupo del tratamiento habitual.

Se realizó un estudio de seguridad de fase III, multicéntrico, abierto, de cohortes prospectivas y con un solo grupo (1160.108) para evaluar la seguridad del dabigatrán etexilato para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requerían anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmado (durante al 78 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, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas constituye la reacción metabólica predominante.

La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral 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 Cmáx en las 0,5 y 2,0 horas siguientes a la administración.

Absorción

Un estudio que evaluó la absorción postoperatoria de dabigatrán etexilato, 1- 3 horas después de la cirugía, 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 siguientes, 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 ríncrimentan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La Cmáx 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 hidroxipropilmetylcelulosa (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 30, 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 (TCR 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 la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Tabla 30: Semivida del dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con función renal alterada.

Tasa de filtración glomerular (ACr,) [mL/min]	Media geométrica (CV geométrico %; intervalo) 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 (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 80 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 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 al disminuir las concentraciones plasmáticas y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I efectuados en pacientes de edad avanzada mostraron un incremento de entre el 40 % y el 60 % del AUC y de más del 25 % de la Cmax en comparación con sujetos jóvenes.

En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición al dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración 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 observaron cambios en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) en comparación con 12 controles (ver secciones 4.2 y 4.4).

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron aproximadamente 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 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 del TEV fue entre un 40 % y un 50 % superior en las mujeres, por lo que no se recomienda ajustar la dosis. En los pacientes con fibrilación auricular, las mujeres presentaron concentraciones mínimas y posdosificación un 30 % mayores. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Origen étnico

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

Población pediátrica

La administración oral de dabigatrán etexilate 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 principales isoenzimas del citocromo P450. Esto ha sido confirmado por estudios in vivo con voluntarios sanos, que no mostraron ninguna interacción entre este tratamiento y las siguientes sustancias activas: 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 ningún peligro especial 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.

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 del dabigatránn 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 de por vida en ratas y ratones, no se encontraron pruebas de un potencial tumorigénico del dabigatránn hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

El dabigatránn, la fracción activa del dabigatránn etexilate 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 (E-171)

Hipromelosa 2910

Carmín de Índigo (E-132)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Consevar 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 unidosis de Aluminio /OPA-AL-PVC.

Un envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) o 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blísteres precortados o no precortados unidosis de Aluminio /OPA-AL-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 Dabigatran 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 desprenda 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

90.566

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>