ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 75 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 2 microgramos de amarillo anaranjado (E110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 2, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R75".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica (pTEVp cirugía ortopédica)

Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

Pacientes tras una artroplastia de cadera programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg.

El tratamiento se debe iniciar por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 75 mg, y se debe continuar posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total (artroplastia de rodilla) o 28-35 días en total (artroplastia de cadera):

- Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min) [ver Insuficiencia renal (pTEVp cirugía ortopédica)]
- Pacientes que reciben verapamilo, amiodarona o quinidina de forma concomitante [ver Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica)]
- Pacientes de 75 años de edad o mayores [ver Pacientes de edad avanzada (pTEVp cirugía ortopédica)]

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

Evaluación de la función renal (*pTEVp cirugía ortopédica*):

En todos los pacientes:

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

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en μmol/l:

$$\frac{1{,}23 \times (140\text{-edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \ (\times\ 0{,}85 \text{ si es mujer})}{\text{creatinina sérica [μmol/l]}}$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140\text{-edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \ (\times\ 0{,}85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con Pradaxa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (pTEVp cirugía ortopédica)

El tratamiento con Pradaxa 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), la experiencia clínica es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1).

Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica)

Debe reducirse la dosis a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg de Pradaxa, en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

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

Pacientes de edad avanzada (pTEVp cirugía ortopédica)

La experiencia clínica en pacientes de edad avanzada (> 75 años) es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1).

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, con determinadas medicaciones concomitantes, etc.) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática (pTEVp cirugía ortopédica)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algun impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Peso (pTEVp cirugía ortopédica)

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

Sexo (pTEVp cirugía ortopédica)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Cambio del tratamiento (pTEVp cirugía ortopédica)

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa

Suspender el anticoagulante parenteral e iniciar dabigatrán etexilato 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5).

Población pediátrica (pTEVp cirugía ortopédica)

El uso de Pradaxa en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla no es relevante.

Dosis olvidada *(pTEVp cirugía ortopédica)*

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

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

Forma de administración *(pTEVp cirugía ortopédica)*

Pradaxa puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.
Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) (ver sección 4.2)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No

se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población.

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia y en situaciones con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Para situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) (ver sección 4.9).

Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ACr), una edad ≥ 75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos elevados de dabigatrán (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2).

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un riesgo mayor de sangrado (ver sección 4.5).

El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal. Se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede aumentar en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs) (ver sección 4.5).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver sección 5.1).

La Tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Ver también las contraindicaciones en la sección 4.3.

Tabla 1: Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	Principales: • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados, ver secciones 4.3 y 4.5) Secundarios: • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	• AAS • AINES • Clopidogrel • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Pradaxa únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

En general, Pradaxa no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución (ver sección 5.1).

La Tabla 2 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1)

Tabla 2: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia

Prueba (valor en el valle)	
TTd [ng/ml]	> 67
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad]	> 1,3
INR	No se debe realizar

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

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

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver sección 4.9).

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Pradaxa o deben ser administrados con precaución (ver sección 4.5).

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

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

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2).

Cirugía e intervenciones

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

Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes
Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) de Pradaxa.
La terapia de reversión de dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con Pradaxa se puede reiniciar 24 horas después de la administración de Praxbind (idarucizumab), si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

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

Cirugía programada
Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con Pradaxa al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir

Pradaxa 2-4 días antes de la cirugía. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse. Esto se debe considerar antes de cualquier intervención.

La Tabla 3 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Tabla 3 : Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

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

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

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

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

Fase postoperatoria

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

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

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

Cirugía de fractura de cadera

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

Colorantes

Las cápsulas duras de Pradaxa contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona (ver sección 4.4).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver sección 4.3).

Clopidogrel: En un estudio de fase I en hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monotratamientos. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).

AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINES con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia (ver sección 4.4).

HBPM: No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pre-tratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pre-tratamiento con enoxaparina.

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

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

Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de la gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán (ver secciones 4.2. 4.4 y 5.1).

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol y la dronedarona (ver sección 4.3). No se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus. Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, posaconazol, quinidina, verapamilo y ticagrelor) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} del dabigatrán en un 138 % y 135 %, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153 % y 149 %, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se vieron afectados por el ketoconazol (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver sección 4.3).

Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136 % y 125 %), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces (+114 % y 87 %), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La semivida terminal y el aclaramiento renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2 h después de dabigatrán etexilato, los aumentos en el $AUC_{0-\infty}$ de dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedarona está contraindicado.

Amiodarona: Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de la interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4).

La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla si reciben dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).

La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla si

reciben dabigatrán etexilato y quinidina de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).

La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 180 % y del AUC en un 150 %). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} en un 90 % y del AUC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} en un 60 % y del AUC en un 50 %).

Por lo tanto, cuando se administra simultáneamente dabigatrán con verapamilo se requiere un control clínico exhaustivo (en busca de signos de sangrado y anemia). En pacientes con función renal normal tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, que reciben dabigatrán etexilato y verapamilo de forma concomitante, la dosis de Pradaxa debe reducirse a 150 mg tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg. En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 10 % y del AUC en un 20 %). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho (ver sección 4.4).

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultánemante con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19 % en el AUC y del 15 % en la C_{max} sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Ticagrelor: Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces (+ 73 % y 95 %), respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces (+ 56 % y 46 %) para la C_{max} y el AUC, respectivamente.

La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el AUC τ,ss y la Cmax,ss de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces (+49% y 65%), respectivamente, en comparación con dabigatgrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del AUC τ,ss y la Cmax,ss de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces (+27% y 23%), respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga.

La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el AUC τ,ss y la Cmax ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente pero a partir de resultados *in vitro* se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol:
Itraconazol y ciclosporina, los cuales están contraindicados (ver sección 4.3).

Se ha encontrado que, in vitro, tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otros sustratos de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P. En base a estos datos, no se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus.

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

Inductores de la gp-P

Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepin o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se debe evitar (ver secciones 4.4 y 5.2).

Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.

Otros medicamentos que afectan la gp-P

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

Sustrato de la gp-P

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs)

Los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY.

pH gástrico

Pantoprazol: al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Pradaxa.

Ranitidina: la administración de ranitidina conjuntamente con Pradaxa no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

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

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 10.795 pacientes fueron tratados en 6 ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, con al menos una dosis del medicamento. De ellos, 6.684 fueron tratados con 150 mg ó 220 mg diarios de Pradaxa.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 14 % de pacientes; la frecuencia de sangrados mayores (incluyendo sangrado en el lugar de la herida) es menor del 2 %.

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

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100), raras (> 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Disminución de hemoglobina	Frecuente
Anemia	Poco frecuente
Disminución de hematocrito	Poco frecuente
Trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara
Angioedema	Rara
Urticaria	Rara
Exantema	Rara
Prurito	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Rara
Trastornos vasculares	
Hematoma	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente
Hemorragia	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Poco frecuente
Hemoptisis	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente
Náusea	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Rara
Gastroesofagitis	Rara
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Rara
Dolor abdominal	Rara
Dispepsia	Rara
Disfagia	Rara
Trastornos hepatobiliares	
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia de la piel	Poco frecuente

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Rara
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia traumática	Poco frecuente
Hematoma post-intervención	Poco frecuente
Hemorragia post-intervención	Poco frecuente
Secreción post-intervención	Poco frecuente
Secreción de heridas	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara
Anemia postoperatoria	Rara
Procedimientos médicos y quirúrgicos	
Drenaje de heridas	Rara
Drenaje post-intervención	Rara

Sangrado

La tabla 5 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el periodo de tratamiento de prevención del TEV en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis.

Tabla 5: Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado

	Dabigatrán etexilato 150 mg N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Sangrados mayores	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Cualquier sangrado	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

La definición de la reacción adversa sangrado mayor en los estudios RE-NOVATE y RE-MODEL fue la siguiente:

- sangrado mortal
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y asociado a un descenso en la hemoglobina ≥ 20 g/l (correspondiente con 1,24 mmol/l) por encima de lo esperado
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y que requiere una transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de eritrocitos o sangre total por encima de lo esperado
- sangrado retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal sintomático
- sangrado que requiera el cese del tratamiento
- sangrado que requiera una reintervención

Se requirió una prueba objetiva para un sangrado retroperitoneal (ultrasonidos o escáner de Tomografía Computerizada (TC)) y para un sangrado intracraneal e intraespinal (escáner TC o Resonancia Magnética Nuclear).

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

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

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo de volumen sanguíneo.

Para situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de Pradaxa, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de Pradaxa (ver sección 4.4).

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

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

Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma.
Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle (para los límites de TTPa ver sección 4.4, tabla 2) está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

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 TEVs tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día,

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

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

Ensayos clínicos de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) tras una artroplastia mayor

En 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos, de doble ciego y de confirmación de dosis, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastias de cadera) recibieron Pradaxa 75 mg o 110 mg en las 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 ó 220 mg diarios, habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después diariamente.
En el ensayo RE-MODEL (artroplastia de rodilla) el tratamiento se administró durante 6-10 días y en el ensayo RE-NOVATE (artroplastia de cadera) durante 28-35 días. Se trataron un total de 2.076 pacientes (rodilla) y 3.494 (cadera), respectivamente.

La combinación de TEV total (incluyendo embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración en ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluyendo EP y trombosis venosa profunda proximal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con TEV constituyeron la variable de valoración secundaria y se considera de mejor relevancia clínica.
Los resultados de ambos ensayos demostraron que el efecto antitrombótico de Pradaxa 220 mg y 150 mg fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y la mortalidad relacionada con TEV, con la dosis de 150 mg, fue ligeramente peor que enoxaparina (tabla 6). Se obtuvieron mejores resultados con la dosis de 220 mg, en que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que enoxaparina (tabla 6).

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

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

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

Los datos relativos al criterio de valoración TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran el la tabla 6.

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 7.

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la tabla 8.

Tabla 6: Análisis del TEV mayor y la mortalidad relacionada con el TEV durante el periodo de tratamiento de los ensayos de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE

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

Tabla 7: Análisis del TEV total y la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-NOVATE y RE-MODEL

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	880	874	897
Incidencias (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95 %	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (rodilla)			
N	503	526	512
Incidencias (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95 %	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabla 8: Episodios de sangrado mayores por tratamiento en los ensayos individuales RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
Pacientes tratados N	1.146	1.163	1.154
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (rodilla)			
Pacientes tratados N	679	703	694
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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

Un ensayo clínico de fase II estudió dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomáticas/ asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente post-operados, 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).

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

Absorción

En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria del dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, con un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación oral del medicamento. Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.
Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % después de una dosis única y en un 37 % en el estado estacionario en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos (p. ej. Espolvoreados sobre la comida o en bebidas) (ver sección 4.2).

Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34%-35%). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada.
La $C_{máx.}$ y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis. Como se muestra en la tabla 9, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Biotransformación

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radiactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 %-94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.
El dabigatrán se conjuga y forma acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales

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

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

Tabla 9: Semivida de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal

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

Se investigó el aclaramiento de dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 ml/min, con una duración de 4 horas y un flujo sanguíneo de 200 ml/min o 350-390 ml/min. Esto resultó en una eliminación del 50 % al 60 % de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de fármaco eliminado mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo

sanguineo de 300 ml/min. La actividad anticoagulante de dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

Pacientes de edad avanzada
Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I efectuados en pacientes de edad avanzada mostraron un incremento del 40% al 60% de la AUC y de más del 25% de la $C_{máx}$ en comparación con sujetos jóvenes. En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición a dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos < 65 años, en comparación con sujetos entre 65 y 75 años (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

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

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

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

Interacciones farmacocinéticas

El profármaco dabigatrán etexilato, pero no así el dabigatrán, es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Por consiguiente, se ha investigado el uso concomitante de inhibidores del transportador de la gp-P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina, dronedarona, ticagrelor y ketoconazol) e inductores (rifampicina) (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Ello se ha confirmado mediante estudios *in vivo* efectuados en voluntarios sanos, quienes no mostraron interacción alguna entre este tratamiento y los siguientes principios activos: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron debidos al efecto farmacodinámico magnificado de dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En estudios pre y post natales, 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 estudios toxicológicos durante toda la vida en ratas y ratones, no se observó evidencia de potencial carcinogénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Cubierta de la cápsula
- Carragenina
- Cloruro de potasio
- Dióxido de titanio
- Carmín de indigo (E 132)
- Amarillo anaranjado (E 110)
- Hipromelosa

Tinta de impresión negra
- Goma laca (Shellac)
- Óxido de hierro negro (E 172)
- Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blíster y frasco: 3 años

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de cartón que contienen 10 x 1, 30 x 1 ó 60 x 1 cápsulas duras en blísters unidosis de aluminio perforados. Además, envases de cartón que contienen 6 tiras de blíster (60 x 1) en blísters blancos unidosis de aluminio perforados.
Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster:

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

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco:

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

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

Fecha de la primera autorización: 18 de marzo de 2008
Fecha de la última renovación: 17 de enero de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 3 microgramos de amarillo anaranjado (E110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 1, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R110".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica (pTEVp cirugía ortopédica)

Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

Pacientes tras una artroplastia de cadera programada

La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg.
El tratamiento se debe iniciar por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 75 mg, y se debe continuar posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total (artroplastia de rodilla) o 28-35 días en total (artroplastia de cadera):

- Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (ACr) 30-50 ml/min) [ver Insuficiencia renal (*pTEVp cirugía ortopédica*)]
- Pacientes que reciben verapamilo, amiodarona o quinidina de forma concomitante [ver Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (*pTEVp cirugía ortopédica*)]
- Pacientes de 75 años de edad o mayores [ver Pacientes de edad avanzada (*pTEVp cirugía ortopédica*)]

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

Evaluación de la función renal (*pTEVp cirugía ortopédica*):

En todos los pacientes:

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

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault (ver sección 4.2 de Pradaxa 75 mg).
Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con Pradaxa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (pTEVp cirugía ortopédica)

El tratamiento con Pradaxa 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), la experiencia clínica es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1).

Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica)

Debe reducirse la dosis a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg de Pradaxa en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

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

Pacientes de edad avanzada (pTEVp cirugía ortopédica)

La experiencia clínica en pacientes de edad avanzada (> 75 años) es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1).

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, con determinadas medicaciones concomitantes) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática (pTEVp cirugía ortopédica)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algun impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Peso (pTEVp cirugía ortopédica)

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

Sexo (pTEVp cirugía ortopédica)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Cambio del tratamiento (pTEVp cirugía ortopédica)

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa

Suspender el anticoagulante parenteral e iniciar dabigatrán etexilato 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5).

Población pediátrica (pTEVp cirugía ortopédica)

El uso de Pradaxa en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla no es relevante.

Dosis olvidada *(pTEVp cirugía ortopédica)*

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

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

Posología (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

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

La dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

La dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. La duración del tratamiento debe individualizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP idiopática o de EP.

Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP

Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día:

- Pacientes de 80 años de edad o mayores
- Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante

Para los siguientes grupos, se debe seleccionar la dosis diaria de Pradaxa de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia:

- Pacientes entre 75-80 años
- Pacientes con insuficiencia renal moderada
- Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico
- Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia

Para TVP/EP, la recomendación de utilizar 220 mg de Pradaxa 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 intolerancia al dabigatrán, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular o para TVP/EP.

Pacientes de edad avanzada (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

Los pacientes entre 75-80 años deben tratarse con una dosis diaria de 300 mg, tomados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio del médico, se puede considerar individualmente una dosis de 220 mg administrada en 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico es bajo y el riesgo de hemorragia es alto (ver sección 4.4).

Los pacientes de 80 años de edad o más deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y con determinadas medicaciones concomitantes) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes con riesgo de hemorragia (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de hemorragia o anemia). Se debe ajustar la dosis, a criterio del médico, tras la evaluación del beneficio y el riesgo potenciales para cada paciente a título individual. Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con un riesgo alto de hemorragia, se recomienda una dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando aparezca una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento.

Para sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal, se puede considerar la dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (ver sección 4.4).

Evaluación de la función renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP):

En todos los pacientes:

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

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

- Durante el tratamiento con Pradaxa, se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o más frecuentemente según se requiera en determinadas situaciones clínicas cuando se

sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjuntacon determinados medicamentos).

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault (ver sección 4.2 de Pradaxa 75 mg).

Insuficiencia renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

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

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

Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

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

En pacientes que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)
En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal <50 kg (ver sección 4.4).

Sexo (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)
En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron en los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algun impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Cambio del tratamiento (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral

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

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa

Suspender el anticoagulante parenteral e iniciar dabigatrán etexilato 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5).

Tratamiento con Pradaxa a antagonistas de la vitamina K (AVK)

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

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

Puesto que Pradaxa puede aumentar el INR, el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción de Pradaxa durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK a Pradaxa

Los AVK deben suspenderse. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el Ratio Internacional Normalizado (INR) sea < 2,0.

Cardioversión (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

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

Población pediátrica (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

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

Población pediátrica (TVP/EP)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Pradaxa en niños de 0 a 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8 y 5.1 pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Dosis olvidada *(Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)*

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

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

Forma de administración *(pTEVp cirugía ortopédica, prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)*

Pradaxa puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.
Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) (ver sección 4.2)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron en los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población.

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia y en situaciones con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Para situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) (ver sección 4.9).

Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ACr), una edad ≥ 75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos de dabigatrán más altos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2).

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un riesgo mayor de sangrado (ver sección 4.5).

En un estudio sobre la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave, que fueron estadísticamente significativos para 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día. Este mayor riesgo fue observado en las personas de edad avanzada (≥ 75 años). El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico incrementan el riesgo de sangrado

gastrointestinal. En estos pacientes con fibrilación auricular, se debe considerar una dosis de 220 mg de dabigatrán administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día y se deben seguir las recomendaciones posológicas indicadas en la sección 4.2. Se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede aumentar en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNs) (ver sección 4.5).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver sección 5.1).

La Tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Ver también las contraindicaciones en la sección 4.3.

Tabla 1: Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<u>Principales</u>: • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados, ver secciones 4.3 y 4.5) <u>Secundarios</u>: • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	• AAS • AINES • Clopidogrel • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Pradaxa únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

En general, Pradaxa no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución (ver sección 5.1).

La Tabla 2 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1)

Tabla 2: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	pTEVp cirugía ortopédica	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP
TTd [ng/ml]	> 67	> 200
TCE [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 se debe realizar	No se debe realizar

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

En pacientes <50 kg los datos disponibles son limitados (ver sección 5.2).
Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver sección 4.9).

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Pradaxa o deben ser administrados con precaución (ver sección 4.5).

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

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

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2).

Cirugía e intervenciones

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

Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y una monitorización anticoagulante está justificada. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes
Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) de Pradaxa.

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

Cirugía o intervenciones subagudas
Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/ intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención (para cardioversión, ver sección 4.2).

Cirugía programada
Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con Pradaxa al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir Pradaxa 2-4 días antes de la cirugía. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse. Esto se debe considerar antes de cualquier intervención.

La Tabla 3 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Tabla 3 : Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

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

<u>*Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar*</u>

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

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

<u>*Fase postoperatoria*</u>

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

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

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

Cirugía de fractura de cadera

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

Infarto de miocardio (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

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

Infarto de miocardio (TVP/EP)

En los tres estudios con control activo, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en aquellos que recibieron warfarina: 0,4% frente a 0,2% en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE COVER II; y 0,8% frente a 0,1% en el ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio (p=0,022).

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

Pacientes con Cáncer Activo (TVP/EP)

La eficacia y la seguridad no se han establecido en pacientes tratados para TVP/ EP y con cáncer activo.

Colorantes

Las cápsulas duras de Pradaxa contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientosque pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona (ver sección 4.4).

De los datos limitados obtenidos en el estudio de fase III RELY en pacientes con fibrilación auricular, se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina, en aproximadamente 2,5 veces, principalmente relacionados con situaciones en las que se cambia de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver sección 4.3).

Clopidogrel y AAS: de los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1) se observó que el uso concomitante de antiagregantes, AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina (ver sección 4.4).

Clopidogrel: En un estudio de fase I en hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monotratamientos. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4) (ver también más abajo subsección sobre AAS).

AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINES con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia (ver sección 4.4).

HBPM: No se ha investigado especificamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pre-tratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pre-tratamiento con enoxaparina.

<u>Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán</u>

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

Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán (ver secciones 4.2. 4.4 y 5.1).

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol y la dronedarona (ver sección 4.3). No se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus. Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, posaconazol, quinidina, verapamilo y ticagrelor) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} del dabigatrán en un 138 % y 135 %, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153 % y 149 %, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se vieron afectados por el ketoconazol (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver sección 4.3).

Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136 % y 125 %), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces (+114 % y 87 %), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La semivida terminal y el aclaramiento renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2 h después de dabigatrán etexilato, los aumentos en el $AUC_{0-\infty}$ de dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedarona está contraindicado.

Amiodarona: Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron en un 60 % y 50 % respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4).

La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, si reciben dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).

La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, si

reciben dabigatrán etexilato y quinidina de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).

La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 180 % y del AUC en un 150 %). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} en un 90 % y del AUC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} en un 60 % y del AUC en un 50 %).

Por lo tanto, cuando se administra simultáneamente dabigatrán con verapamilo se requiere un control clínico exhaustivo (en busca de signos de sangrado y anemia). En pacientes con función renal normal tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, que reciben dabigatrán etexilato y verapamilo de forma concomitante, la dosis de Pradaxa debe reducirse a 150 mg tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg. En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.2 y 4.4).

En pacientes con FANV tratados para la prevención del ictus y la ES y en pacientes con TVP/EP que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, debe reducirse la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 10 % y del AUC en un 20 %). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho (ver sección 4.4).

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultánemante con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19 % en el AUC y del 15 % en la C_{max} sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Ticagrelor: Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces (+ 73 % y 95 %), respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces (+ 56 % y 46 %) para la C_{max} y el AUC, respectivamente.

La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el AUC τ,ss y la Cmax,ss de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces (+49% y 65%), respectivamente, en comparación con dabigatgrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del AUC τ,ss y la Cmax,ss de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces (+27% y 23%), respectivamente, en comparación con dabigatrán

etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga.

La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el AUC τ,ss y la Cmax ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente pero a partir de resultados *in vitro* se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol:
Itraconazol y ciclosporina, los cuales están contraindicados (ver sección 4.3).

Se ha encontrado que, in vitro, tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otros sustratos de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P. En base a estos datos, no se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus.

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

Inductores de la gp-P

Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se debe evitar (ver secciones 4.4 y 5.2).

Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.

Otros medicamentos que afectan la gp-P

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

Sustrato de la gp-P

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs)

Los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY.

pH gástrico

Pantoprazol: al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El

pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Pradaxa.

Ranitidina: la administración de ranitidina conjuntamente con Pradaxa no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

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

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 10.795 pacientes fueron tratados en 6 ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, con al menos una dosis del medicamento. De ellos, 6.684 fueron tratados con 150 mg ó 220 mg diarios de Pradaxa.

En el estudio pivotal para investigar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12.042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De ellos,

6.059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5.983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

En los dos ensayos con control activo para el tratamiento de la TVP/EP, RE-COVER y RE-COVER II, se incluyeron un total de 2.553 pacientes en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes recibieron dosis de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. Las reacciones adversas para ambos tratamientos, dabigatrán etexilato y warfarina, se cuentan desde la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina después de la interrupción del tratamiento parenteral (únicamente el período de tratamiento oral). Esto incluye todas las reacciones adversas que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Se incluyen todas las reacciones adversas que se produjeron con el tratamiento con warfarina excepto aquellas que se produjeron durante el período de solapamiento entre warfarina y el tratamiento parenteral.

En el ensayo de prevención de la TVP/EP con control activo, RE-MEDY, y en el ensayo de prevención de TVP/EP controlado con placebo, RE-SONATE, se trataron un total de 2.114 pacientes. Todos los pacientes recibieron dosis de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 14 % de pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla, un 16,6 % en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y de la embolia sistémica y un 14,4 % en pacientes tratados para TVP/EP. Además, el sangrado se produjo en un 19,4 % de los pacientes en el ensayo RE-MEDY de prevención de TVP/EP y en un 10,5 % de los pacientes en el ensayo RE-SONATE de prevención de TVP/EP.

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases de la Clasificación por Órganos y Sistemas, en las tablas 5, 6, 7, 8 y 9 se incluye una descripción a modo de resumen de los sangrados mayores y cualquier sangrado divididos según la indicación.

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

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios de prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, elestudio de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular y los estudios de tratamiento de TVP/EP y de prevención de TVP/EP. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS)y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas

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 hemoglobina	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trombocitopenia	Rara	Poco frecuente	Rara
Disminución de hematocrito	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Exantema	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Prurito	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara	Rara
Urticaria	Rara	Rara	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia intracraneal	Rara	Poco frecuente	Rara
Trastornos vasculares			
Hematoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Rara	Frecuente	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Dispepsia	Rara	Frecuente	Frecuente
Náusea	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Rara	Poco frecuente	Rara

Trastornos hepatobiliares			
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Hemorragia de la piel	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemartrosis	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Hemorragia genitourinaria, 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 el punto de entrada del catéter	Rara	Rara	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara	-	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hemorragia traumática	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara	Rara	Rara
Hematoma post-intervención	Poco frecuente	-	-
Hemorragia post-intervención	Poco frecuente	-	-
Anemia postoperatoria	Rara	-	-
Secreción post-intervención	Poco frecuente	-	-
Secreción de heridas	Poco frecuente	-	-
Procedimientos médicos y quirúrgicos			
Drenaje de heridas	Rara	-	-
Drenaje post-intervención	Rara	-	-

Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica (pTEVp cirugía ortopédica)

Sangrado

La tabla 5 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el periodo de tratamiento de prevención del TEV en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis.

Tabla 5: Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado

	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Sangrados mayores	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Cualquier sangrado	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

La definición de la reacción adversa sangrado mayor en los estudios RE-NOVATE y RE-MODEL fue la siguiente:

- sangrado mortal
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y asociado a un descenso en la hemoglobina ≥ 20 g/l (correspondiente con 1,24 mmol/l) por encima de lo esperado
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y que requiere una transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de eritrocitos o sangre total por encima de lo esperado
- sangrado retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal sintomático
- sangrado que requiera el cese del tratamiento
- sangrado que requiera una reintervención

Se requirió una prueba objetiva para un sangrado retroperitoneal (ultrasonidos o escáner de Tomografía Computerizada (TC)) y para un sangrado intracraneal e intraespinal (escáner TC o Resonancia Magnética Nuclear).

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

Sangrado

La tabla 6 muestra los episodios de sangrado divididos en sangrado mayor y cualquier sangrado, en el estudio pivotal para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

Tabla 6: Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Sangrado mayor	347 (2,92 %)	409 (3.40 %)	426 (3,61 %)
Sangrado intracraneal	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Sangrado GI	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Sangrado mortal	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Sangrado menor	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Cualquier sangrado	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Se definió como sangrado mayor si cumplía uno o más de los siguientes criterios:
Sangrado asociado a una reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 20 g/l o que conduce a una transfusión de al menos 2 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos.
Sangrado sintomático en un área u órgano críticos: intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intra-articular o sangrado pericardial.
Los sangrados mayores se clasificaron como críticos si cumplían uno o más de los siguientes criterios: sangrado mortal, sangrado intracraneal sintomático, reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 50 g/l, transfusión de al menos 4 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos, sangrado

asociado a hipotensión que requiera el uso de medicamentos inotrópicos por vía intravenosa, sangrado que precise intervención quirúrgica.

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 mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con warfarina [p < 0,05]. Ambas dosis de dabigatrán etexilato tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mayores significativamente más bajo en comparación con warfarina (cociente de riesgos 0,81 [p=0,0027]). Los sujetos aleatorizados a recibir 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrado GI significativamente más alto en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,48 [p=0,0005]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años.

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

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

La tabla 7 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotales agrupados RE-COVER y RE COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). En los estudios agrupados, las variables principales de seguridad de sangrado mayor, sangrado mayor o clínicamente relevante y cualquier sangrado fueron significativamente menores que con warfarina a un valor nominal alfa del 5 %.

Tabla 7: Episodios de sangrado en los estudios RE-COVER y RE COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

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

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

La definición de episodios de sangrado mayores (ESMs) siguió las rescomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Un episodio de sangrado se clasificó como un ESM si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado mortal
- Sangrado sintomático en un área u órgano críticos, como por ejemplo intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericardial o intramuscular con síndrome compartimental. Para poder clasificar un sangrado en un área u órgano críticos como un ESM tiene que ir asociado a una presentación clínica sintomática
- Sangrado que provoque una caída en el nivel de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduzca a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o glóbulos rojos

La tabla 8 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). Algunos episodios de sangrado (ESMs/ESCRs; cualquier sangrado) fueron significativamente más bajos a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Tabla 8: Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

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

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

La definición de ESMs siguió las rescomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, según lo descrito para RE-COVER y RE-COVER II.

La tabla 9 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). El índice de la combinación de ESMs/ESCRs y el índice de cualquier sangrado fue significativamente más bajo a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron placebo en comparación con aquellos que recibieron dabigatrán etexilato.

Tabla 9: Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Placebo	Cociente de riesgos frente a placebo (intervalo de confianza del 95%)
Pacientes tratados	684	659	
Episodios de sangrado mayor	(0,3 %)	0	No se puede calcular*
Sangrado intracraneal	0	0	No se puede calcular*
Sangrado GI mayor	2 (0,3%)	0	No se puede calcular*
Sangrado potencialmente mortal	0	0	No se puede calcular*
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Cualquier sangrado	72 (10,5 %)	40 (6.1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Cualquier sangrado GI	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

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

La definición de ESMs siguió las rescomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, según lo descrito para RE-COVER y RE-COVER II.

Infarto de miocardio

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular con uno o más factores de riesgo

En el estudio RE-LY, en comparación con warfarina, el índice anual de infarto de miocardio para dabigatrán etexilato aumentó de 0,64 % (warfarina) a 0,82 % (dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día)/ 0,81 % (dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día) (ver sección 5.1).

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

En los tres estudios con control activo, se notificó un índice de IM más alto en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos 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 ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio (p=0,022).

En el estudio RE-SONATE, que comparó dabigatrán etexilato con placebo, el índice de IM fue de 0,1 % para pacientes que recibían dabigatrán etexilato y de 0,2 % para pacientes que recibían placebo (ver sección 4.4).

Población pediátrica (TVP/EP)
En el ensayo clínico 1160.88, en total 9 pacientes adolescentes (de 12 a <18 años de edad) con diagnóstico de TEV primario recibieron una dosis oral inicial de dabigatrán etexilato de 1,71 (±10%) mg/kg peso corporal. En base a las concentraciones de dabigatrán determinadas mediante la prueba del tiempo de trombina diluida y a la evaluación clínica, la dosis se ajustó a la dosis objetivo de 2,14 (±10%) mg/kg peso corporal de dabigatrán etexilato. Durante el tratamiento, 2 pacientes (22,1 %) experimentaron reacciones adversas leves relacionadas (reflujo gastroesofágico/ dolor abdominal, malestar abdominal) y un paciente (11,1 %) experimentó una reacción adversa grave no relacionada (TEV recurrente de la pierna) en el período post-tratmiento >3 días después de la interrupción de dabigatrán etexilato.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

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

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de Pradaxa, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de Pradaxa (ver sección 4.4).

Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no-activados) o de Factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de losfactores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

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

Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma.
Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle (para los límites de TTPa ver sección 4.4, tabla 2) está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica (pTEVp 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 TEVs tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán fue de 67 ng/ml, determinado en el valle (20-28 horas después de la última toma) (ver 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 correspondería a 1,3 veces el límite superior de la normalidad.

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

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

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

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

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

<u>Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)</u>

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

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

Ensayos clínicos de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) tras una artroplastia mayor

En 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos, de doble ciego y de confirmación de dosis, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastias de cadera) recibieron Pradaxa 75 mg o 110 mg en las 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 ó 220 mg una vez al día, habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después diariamente.
En el ensayo RE-MODEL (artroplastia de rodilla) el tratamiento se administró durante 6-10 días y en el ensayo RE-NOVATE (artroplastia de cadera) durante 28-35 días. Se trataron un total de 2.076 pacientes (rodilla) y 3.494 (cadera), respectivamente.

La combinación de TEV total (incluyendo embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración en ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluyendo EP y trombosis venosa profunda proximal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con TEV constituyeron la variable de valoración secundaria y se considera de mejor relevancia clínica.
Los resultados de ambos ensayos demostraron que el efecto antitrombótico de Pradaxa 220 mg y 150 mg fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y la mortalidad relacionada con TEV, con la dosis de 150 mg, fue ligeramente peor que enoxaparina (tabla 10). Se obtuvieron mejores resultados con la dosis de 220 mg, en que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que enoxaparina (tabla 10).

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

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

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

Los datos relativos al criterio de valoración TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran el la tabla 10.

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 11.

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la tabla 12.

Tabla 10 Análisis del TEV mayor y la mortalidad relacionada con el TEV durante el periodo de tratamiento de los ensayos de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg 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 respecto a enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95 %	0,48 , 1,27	0,70 , 1,70	
RE-MODEL (rodilla)			
N	506	527	511
Incidencias (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95 %	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabla 11: 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 respecto a enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95 %	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (rodilla)			
N	503	526	512
Incidencias (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95 %	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabla 12 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	679	703	694
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato deriva del estudio RE-LY (Evaluación Randomizada del tratamiento anticoagulante a Largo plazo), un estudio multicéntrico, multinacional,

aleatorizado, con grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ictus y embolia sistémica de moderado a alto. El objetivo principal de este estudio fue determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración combinado de ictus y embolia sistémica. También se analizó la superioridad estadística.

En el estudio RE-LY, un total de 18.133 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años y un índice $CHADS_2$ medio de 2,1. La población de pacientes fue un 64 % de hombres, un 70 % de caucásicos y un 16 % de asiáticos. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 64,4 % (mediana de TTR 67 %).

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

Las tablas 13-15 muestran los detalles de los resultados clave en la población global.

Tabla 13: 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 ES			
Incidencias (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Cociente de riesgos sobre warfarina (IC 95 %)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Valor de probabilidad para la superioridad	p=0,2721	p=0,0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 14: 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 vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
valor de probabilidad	0,3553	0,0001	
ES			
Incidencias (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
valor de probabilidad	0,3099	0,1582	
Ictus isquémico			
Incidencias (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %))	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
valor de probabilidad	0,3138	0,0351	
Ictus hemorrágico			
Incidencias (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
valor de probabilidad	0,0001	<0,0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 15: Análisis de la supervivencia por cualquier causa y cardiovascular durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Mortalidad por cualquier causa			
Incidencias (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
valor de probabilidad	0,1308	0,0517	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,90 (0,77, 1,06)	0.85 (0,72, 0,99)	
valor de probabilidad	0,2081	0,0430	

% se refiere al índice de episodios anuales

Las tablas 16-18 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 ES, 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 16: Cociente de riesgos y IC 95 % para ictus/ES por subgrupos

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

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

Tabla 17: Cociente de riesgos y IC 95% para sangrados mayores por subgrupos

Criterio de valoración	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día vs. warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día vs. warfarina
Edad (años)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ 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 ≤ y < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ y < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Uso de AAS	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Uso de clopidogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Origen étnico (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

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

Eficacia clínica y seguridad (Tratamiento TVP/EP)

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (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 principal de estos estudios fue determinar si dabigatrán etexilato era no-inferior a warfarina en la reducción de la ocurrencia de la variable principal compuesta de TVP sintomática recurrente y/o EP y muertes relacionadas durante el período de tratamiento de 6 meses.

En los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II, se aleatorizaron un total de 5.153 pacientes y se trataron 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 del tiempo en el rango terapéutico (INR de 2,0 a 3,0) fue de 60,6 %.

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

Tabla 18: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período post-tratamiento para los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II

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

Orígen étnico (tratamiento TVP/ EP)

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

Población pediátrica (tratamiento TVP/ EP)

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica para el tratamiento de TVP/EP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

En un estudio abierto de seguridad y tolerancia en 9 adolescentes estables (de 12 a < 18 años) se evaluaron la farmacocinética y la farmacodinámica de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día durante tres días consecutivos (un total de 6 dosis) al final del tratamiento anticoagulante estándar. Todos los pacientes recibieron una dosis oral inicial de 1,71 (±10 %) mg/kg de dabigatrán etexilato (el 80 % de la dosis de un adulto de 150 mg/70 kg ajustada al peso del paciente). En base a las concentraciones de dabigatrán y a la evaluación clínica, la dosis se modificó posteriormente a una dosis objetivo de 2,14 (±10 %) mg/kg de dabigatrán etexilato (100 % de la dosis de un adulto ajustada al peso del paciente). En este pequeño número de adolescentes, las cápsulas de dabigatrán etexilato fueron aparentemente toleradas y únicamente dos pacientes notificaron tres reacciones adversas gastrointestinales leves y transitorias. De acuerdo con la exposición relativamente baja, la coagulación a las 72 h (presunto nivel de concentración valle de dabigatrán en el estado estacionario o cerca de las condiciones de estado estacionario) únicamente se alargó ligeramente con un TTPa máximo de 1,60 veces, un TCE de 1,86 veces y un TT Hemoclot® (Anti-FIIa) de 1,36 veces, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán observadas a las 72 h fueron relativamente bajas, entre 32,9 ng/ml y 97,2 ng/ml a dosis finales entre 100 mg y 150 mg (media geométrica de la concentración plasmática total de dabigatrán normalizada por la dosis de 0,493 ng/ml/mg).

Eficacia clínica y seguridad (prevención TVP/EP)

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

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

El objetivo del estudio RE-MEDY fue comparar la seguridad y eficacia de dabigatrán etexilato oral (150 mg dos veces al día) con warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0) para el tratamiento a largo plazo y la prevención de TVP sintomática recurrente y/o EP. Se aleatorizaron un total de 2.866 pacientes y se trataron 2.856 pacientes. La duración del tratamiento con dabigatrán etexilato osciló entre 6 y 36 meses (mediana de 534,0 días). Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue del 64,9 %.

El estudio RE-MEDY demostró que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día era no-inferior a warfarina (margen de no-inferioridad: 2,85 para el cociente de riesgos y 2,8 para la diferencia de riesgos).

Tabla 19: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período post-tratamiento para el estudio RE-MEDY

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

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

El estudio RE-SONATE demostró que 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) durante el período de tratamiento ($p<0,0001$). Todos los análisis secundarios y sensibles de la variable principal y de todas las variables secundarias mostraron superioridad de dabigatrán etexilato frente a 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 % entre el grupo de placebo (cociente de riesgos 0,61 (IC 95 % 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Tabla 20: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período post-tratamiento para el estudio RE-SONATE

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

Origen étnico (prevención TVP/EP)

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

Población pediátrica (prevención TVP/EP)

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica para la prevención de TVP/EP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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

Un ensayo clínico de fase II estudió dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis

sintomáticas/ asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente post-operados, 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).

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

Absorción

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

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

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % después de una dosis única y en un 37 % en el estado estacionario en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento HPMC de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos (p. ej. Espolvoreados sobre la comida o en bebidas) (ver sección 4.2).

Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34 %-35 %). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada.
La $C_{máx.}$ y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis.
Como se muestra en la tabla 21, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Biotransformación

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radioctivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 %-94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.
El dabigatrán se conjuga y forma acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales

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

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

Tabla 21: Semivida de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal

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

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

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

La mediana del ACr en el estudio RE-COVER fue de 100,4 ml/min. El 21,7 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal leve (ACr > 50-< 80 ml/min) y el 4,5 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas pre-administración en el estado

estacionario de 1,8 veces y 3,6 veces mayores en comparación con 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 del 40 % al 60 % de la AUC y de más del 25 % de la $C_{máx.}$ en comparación con sujetos jóvenes. En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición a dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos < 65 años, en comparación con sujetos entre 65 y 75 años (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

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

Sexo
La exposición al principio activo en estudios de prevención primaria de TEV fue aproximadamente de un 40 % a un 50 % mayor en mujeres y no se recomienda ningún ajuste de la dosis.En pacientes con fibrilación auricular, las mujeres tuvieron de media unas concentraciones mínima y post-dosificación un 30 % mayores. No se requiere ajuste de dosis (ver sección 4.2).

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

Interacciones farmacocinéticas

El profármaco dabigatrán etexilato, pero no así el dabigatrán, es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Por consiguiente, se ha investigado el uso concomitante de inhibidores del transportador de la gp-P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina, dronedarona, ticagrelor y ketoconazol) e inductores (rifampicina) (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Ello se ha confirmado mediante estudios *in vivo* efectuados en voluntarios sanos, quienes no mostraron interacción alguna entre este tratamiento y los siguientes principios activos: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron debidos al efecto farmacodinámico magnificado de dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En estudios pre y post natales, 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 estudios toxicológicos durante toda la vida en ratas y ratones, no se observó evidencia de potencial carcinogénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Cubierta de la cápsula
- Carragenina
- Cloruro de potasio
- Dióxido de titanio
- Carmín de indigo (E 132)
- Amarillo anaranjado (E 110)
- Hipromelosa

Tinta de impresión negra
- Goma laca (Shellac)
- Óxido de hierro negro (E 172)
- Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blíster y frasco: 3 años

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de cartón que contienen 10 x 1, 30 x 1ó 60 x 1 cápsulas duras, un envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) y un envase múltiple que contiene 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blísters unidosis de aluminio perforados. Además, envases de cartón que contienen 6 tiras de blíster (60 x 1) en blísters blancos unidosis de aluminio perforados.
Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster:

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

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco:

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/014
EU/1/08/442/015
EU/1/08/442/018

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

Fecha de la primera autorización: 18 de marzo de 2008
Fecha de la última renovación: 17 de enero de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 4 microgramos de amarillo anaranjado (E110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 0, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R150".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

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

La dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

La dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. La duración del tratamiento debe individualizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP idiopática o de EP.

Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP

Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día:

- Pacientes de 80 años de edad o mayores
- Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante

Para los siguientes grupos, se debe seleccionar la dosis diaria de Pradaxa de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia:

- Pacientes entre 75-80 años
- Pacientes con insuficiencia renal moderada
- Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico
- Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia

Para TVP/EP, la recomendación de utilizar 220 mg de Pradaxa 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 intolerancia al dabigatrán, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular o para TVP/EP.

Pacientes de edad avanzada (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

Los pacientes entre 75-80 años deben tratarse con una dosis diaria de 300 mg, tomados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio del médico, se puede considerar individualmente una dosis de 220 mg administrada en 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico es bajo y el riesgo de hemorragia es alto (ver sección 4.4).

Los pacientes de 80 años de edad o más deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). En pacientes tratados con Pradaxa también se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o más frecuentemente según se requiera en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y con determinadas medicaciones concomitantes) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes con riesgo de hemorragia (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de hemorragia o anemia). Se debe ajustar la dosis, a criterio del médico, tras la evaluación del beneficio y el riesgo potenciales para cada paciente a título individual. Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con un riesgo alto de hemorragia, se recomienda una dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando aparezca una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento.

Para sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal, se puede considerar la dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (ver sección 4.4).

Evaluación de la función renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP):

En todos los pacientes:

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

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

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

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault (ver sección 4.2 de Pradaxa 75 mg)..
Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con Pradaxa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

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

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

Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

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

En pacientes que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal < 50 kg (ver sección 4.4).

Sexo (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron en los principales ensayos clínicos.. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algun impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Cambio del tratamiento (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral

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

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa

Suspender el anticoagulante parenterar e iniciar dabigatrán etexilato 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5).

Tratamiento con Pradaxa a antagonistas de la vitamina K (AVK)

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

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

Puesto que Pradaxa puede aumentar el INR, el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción de Pradaxa durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK a Pradaxa

Los AVK deben suspenderse. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el Ratio Internacional Normalizado (INR) sea < 2,0.

Cardioversión (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)

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

Población pediátrica (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

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

Población pediátrica (TVP, EP)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Pradaxa en niños de 0 a 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8 y 5.1 pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Dosis olvidada *(Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)*
Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de 6 horas antes de la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada.

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

Forma de administración *(Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)*

Pradaxa puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.
Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) (ver sección 4.2)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 LSN se excluyeron en los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población.

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia y en situaciones con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Para situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) (ver sección 4.9).

Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ACr), una edad ≥ 75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos de dabigatrán más altos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2).

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un riesgo mayor de sangrado (ver sección 4.5).

En un estudio sobre la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave, que fueron estadísticamente significativos para 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día. Este mayor riesgo fue observado en las personas de edad avanzada (≥ 75 años). El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal. En estos pacientes con fibrilación auricular, se debe considerar una dosis de 220 mg de dabigatrán administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día y se deben seguir las recomendaciones posológicas indicadas en la sección 4.2). Se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede aumentar en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs) (ver sección 4.5).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver sección 5.1).

La Tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Ver también las contraindicaciones en la sección 4.3.

Tabla 1: Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	Principales: • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados, ver secciones 4.3 y 4.5) Secundarios: • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	• AAS • AINES • Clopidogrel • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Pradaxa únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

En general, Pradaxa no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución (ver sección 5.1).

La Tabla 2 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1)

Tabla 2: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia

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

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

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

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver sección 4.9).

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Pradaxa o deben ser administrados con precaución (ver sección 4.5).

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

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

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2).

Cirugía e intervenciones

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

Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes
Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) de Pradaxa.

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

Cirugía o intervenciones subagudas
Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/ intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención (para cardioversión, ver sección 4.2).

Cirugía programada
Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con Pradaxa al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir Pradaxa 2-4 días antes de la cirugía. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse. Esto se debe considerar antes de cualquier intervención.

La Tabla 3 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Tabla 3 : Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

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

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

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

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

Fase postoperatoria

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

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

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

Infarto de miocardio (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

En el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1), el índice global de infarto de miocardio (IM) fue de 0,82, 0,81 y 0,64 %/año para 110 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día, 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día y warfarina, respectivamente, un aumento numérico

del riesgo relativo para dabigatrán de un 29 % y un 27 % en comparación con warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes ≥ 65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda < 40 % y pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en pacientes que tomaban concomitantemente AAS y clopidogrel o clopidogrel solo.

Infarto de miocardio (TVP/EP)

En los tres estudios con control activo, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en aquellos que recibieron warfarina: 0,4% frente a 0,2% en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE COVER II; y 0,8% frente a 0,1% en el ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio (p=0,022).

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

Pacientes con Cáncer Activo (TVP/EP)

La eficacia y la seguridad no se han establecido en pacientes tratados para TVP/ EP y con cáncer activo.

Colorantes

Las cápsulas duras de Pradaxa contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona, (ver sección 4.4).

De los datos limitados obtenidos en el estudio de fase III RELY en pacientes con fibrilación auricular, se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina, en aproximadamente 2,5 veces, principalmente relacionados con situaciones en las que se cambia de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver sección 4.3).

De los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY en pacientes con fibrilación auricular (ver sección 5.1) se observó que el uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina (ver sección 4.4).

Clopidogrel: En un estudio de fase I en hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de

dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monotratamientos. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4) (ver también más abajo subseción sobre AAS).

AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINES con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia (ver sección 4.4).

HBPM: No se ha investigado especificamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pre-tratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pre-tratamiento con enoxaparina.

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

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

Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán (ver secciones 4.2. 4.4 y 5.1).

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol y la dronedarona (ver sección 4.3). No se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus. Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, posaconazol, quinidina, verapamilo y ticagrelor) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} del dabigatrán en un 138 % y 135 %, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153 % y 149 %, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se vieron afectados por el ketoconazol (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver sección 4.3).

Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136 % y 125 %), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces (+114 % y 87 %), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La semivida terminal y el aclaramiento renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2 h después de dabigatrán etexilato, los aumentos en el $AUC_{0-\infty}$ de dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedarona está contraindicado.

Amiodarona: Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron en un 60 % y 50 % respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).

La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 180 % y del AUC en un 150 %). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} en un 90 % y del AUC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} en un 60 % y del AUC en un 50 %).

En pacientes que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, debe reducirse la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 10 % y del AUC en un 20 %). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho (ver sección 4.4).

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultánemante con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19 % en el AUC y del 15 % en la C_{max} sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Ticagrelor: Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces (+ 73 % y 95 %), respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces (+ 56 % y 46 %) para la C_{max} y el AUC, respectivamente.

La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el AUC τ,ss y la Cmax,ss de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces (+49% y 65%), respectivamente, en comparación con dabigatgrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del AUC τ,ss y la Cmax,ss de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces (+27% y 23%), respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga.

La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el AUC τ,ss y la Cmax ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente pero a partir de resultados *in vitro* se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol:
Itraconazol y ciclosporina, los cuales están contraindicados (ver sección 4.3).

Se ha encontrado que, in vitro, tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otros sustratos de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P. En base a estos datos, no se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus.

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

Inductores de la gp-P

Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se deben evitar (ver secciones 4.4 y 5.2).

Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.

Otros medicamentos que afectan la gp-P

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

Sustrato de la gp-P

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs)

Los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY.

pH gástrico

Pantoprazol: al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de la concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Pradaxa.

Ranitidina: la administración de ranitidina conjuntamente con Pradaxa no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

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

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad

masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el estudio pivotal para investigar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12.042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De ellos, 6.059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5.983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

En los dos ensayos con control activo para el tratamiento de la TVP/EP, RE-COVER y RE-COVER II, se incluyeron un total de 2.553 pacientes en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes recibieron dosis de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. Las reacciones adversas para ambos tratamientos, dabigatrán etexilato y warfarina, se cuentan desde la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina después de la interrupción del tratamiento parenteral (únicamente el período de tratamiento oral). Esto incluye todas las reacciones adversas que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Se incluyen todas las reacciones adversas que se produjeron con el tratamiento con warfarina excepto aquellas que se produjeron durante el período de solapamiento entre warfarina y el tratamiento parenteral.

En el ensayo de prevención de la TVP/EP con control activo, RE-MEDY, y en el ensayo de prevención de la TVP/EP controlado con placebo, RE-SONATE, se trataron un total de 2.114 pacientes. Todos los pacientes recibieron dosis de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 16,6 % en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y de la embolia sistémica y un 14,4 % en pacientes tratados para TVP/EP. Además, los sangrados se produjeron en un 19,4 % de los pacientes en el ensayo RE-MEDY de prevención de TVP/EP y en un 10,5 % de los pacientes en el ensayo RE-SONATE de prevención de TVP/EP.

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases de la Clasificación por Órganos y Sistemas, en las tablas 5, 6, 7 y 8 se incluye una descripción a modo de resumen de los sangrados mayores y cualquier sangrado divididos según la indicación.

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

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas identificadas en el estudio de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular y en los estudios de tratamiento de TVP/EP y de prevención de TVP/EP. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Tabla 4: Reacciones adversas

	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	Tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP
Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	Frecuente	Poco frecuente
Disminución de hemoglobina	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trombocitopenia	Poco frecuente	Rara
Disminución de hematocrito	Rara	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente	Poco frecuente
Exantema	Poco frecuente	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara
Urticaria	Rara	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		
Hemorragia intracraneal	Poco frecuente	Rara
Trastornos vasculares		
Hematoma	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Frecuente	Poco frecuente
Diarrea	Frecuente	Poco frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Náusea	Frecuente	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Poco frecuente	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Poco frecuente	Rara

Trastornos hepatobiliares		
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Rara	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hemorragia de la piel	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Hemartrosis	Rara	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria	Frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Hemorragia en el punto de inyección	Rara	Rara
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Rara	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Hemorragia traumática	Rara	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara	Rara

Sangrado

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

La tabla 5 muestra los episodios de sangrado divididos en sangrado mayor y cualquier sangrado, en el estudio pivotal para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

Tabla 5: Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

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

Se definió como sangrado mayor si cumplía uno o más de los siguientes criterios:
Sangrado asociado a una reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 20 g/l o que conduce a una transfusión de al menos 2 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos.

Sangrado sintomático en un área u órgano críticos: intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intra-articular o sangrado pericardial.

Los sangrados mayores se clasificaron como críticos si cumplían uno o más de los siguientes criterios: sangrado mortal, sangrado intracraneal sintomático, reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 50 g/l, transfusión de al menos 4 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos, sangrado asociado a hipotensión que requiera el uso de medicamentos inotrópicos por vía intravenosa, sangrado que precise intervención quirúrgica.

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 mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con warfarina [$p < 0,05$]. Ambas dosis de dabigatrán etexilato tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mayores significativamente más bajo en comparación con warfarina (cociente de riesgos 0,81 [p=0,0027]). Los sujetos aleatorizados a recibir 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrado GI significativamente más alto en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,48 [p=0,0005]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años.

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

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

La tabla 6 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotales agrupados RE-COVER y RE COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). En los estudios agrupados, las variables principales de seguridad de sangrado mayor, sangrado mayor o clínicamente relevante y cualquier sangrado fueron significativamente menores que con warfarina a un valor nominal alfa del 5 %.

Tabla 6: Episodios de sangrado en los estudios RE-COVER y RE COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

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

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

La definición de episodios de sangrado mayores (ESMs) siguió las rescomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Un episodio de sangrado se clasificó como un ESM si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado mortal
- Sangrado sintomático en un área u órgano críticos, como por ejemplo intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericardial o intramuscular con síndrome compartimental. Para poder clasificar un sangrado en un área u órgano críticos como un ESM tiene que ir asociado a una presentación clínica sintomática
- Sangrado que provoque una caída en el nivel de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduzca a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o glóbulos rojos

La tabla 7 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). Algunos episodios de sangrado (ESMs/ESCRs; cualquier sangrado) fueron significativamente más bajos a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Tabla 7: Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

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

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

La definición de ESMs siguió las rescomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, según lo descrito para RE-COVER y RE-COVER II.

La tabla 8 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). El índice de la combinación de ESMs/ESCRs y de cualquier sangrado fue significativamente más bajo a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron placebo en comparación con aquellos que recibieron dabigatrán etexilato.

Tabla 8: Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Placebo	Cociente de riesgos frente a placebo (intervalo de confianza del 95%)
Pacientes tratados	684	659	
Episodios de sangrado mayor	(0,3 %)	0	No se puede calcular*
Sangrado intracraneal	0	0	No se puede calcular*
Sangrado GI mayor	2 (0,3%)	0	No se puede calcular*
Sangrado potencialmente mortal	0	0	No se puede calcular*

Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Cualquier sangrado	72 (10,5 %)	40 (6.1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Cualquier sangrado GI	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

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

La definición de ESMs siguió las rescomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, según lo descrito para RE-COVER y RE-COVER II.

Infarto de miocardio

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular con uno o más factores de riesgo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

En el estudio RE-LY, en comparación con warfarina, el índice anual de infarto de miocardio para dabigatrán etexilato aumentó de 0,64 % (warfarina) a 0,82 % (dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día)/ 0,81 % (dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día) (ver sección 5.1).

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

En los tres estudios con control activo, se notificó un índice de IM más alto en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos 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 ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio (p=0,022).

En el estudio RE-SONATE, que comparó dabigatrán etexilato con placebo, el índice de IM fue de 0,1 % para pacientes que recibían dabigatrán etexilato y de 0,2 % para pacientes que recibían placebo (ver sección 4.4).

Población pediátrica (TVP/EP)
En el ensayo clínico 1160.88, en total 9 pacientes adolescentes (de 12 a <18 años de edad) con diagnóstico de TEV primario recibieron una dosis oral inicial de dabigatrán etexilato de 1,71 (±10%) mg/kg peso corporal. En base a las concentraciones de dabigatrán determinadas mediante la prueba del tiempo de trombina diluida y a la evaluación clínica, la dosis se ajustó a la dosis objetivo de 2,14 (±10%) mg/kg peso corporal de dabigatrán etexilato. Durante el tratamiento, 2 pacientes (22,1 %) experimentaron reacciones adversas leves relacionadas (reflujo gastroesofágico/ dolor abdominal, malestar abdominal) y un paciente (11,1 %) experimentó una reacción adversa grave no relacionada (TEV recurrente de la pierna) en el período post-tratmiento >3 días después de la interrupción de dabigatrán etexilato.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones

repetidas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de Pradaxa, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de Pradaxa (ver sección 4.4).

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

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

Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma.
Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle (para los límites de TTPa ver sección 4.4, tabla 2) está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

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

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

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

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

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

En el estudio RE-LY, un total de 18.133 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años y un índice $CHADS_2$ medio de 2,1. La población de pacientes fue un 64 % de hombres, un 70 % de caucásicos y un 16 % de asiáticos. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 64,4 % (mediana de TTR 67 %).

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

Las tablas 9-11 muestran los detalles de los resultados clave en la población global.

Tabla 9: 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 ES			
Incidencias (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Cociente de riesgos sobre warfarina (IC 95 %)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Valor de probabilidad para la superioridad	p=0,2721	p=0,0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 10: 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 vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
valor de probabilidad	0,3553	0,0001	
SEE			
Incidencias (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
valor de probabilidad	0,3099	0,1582	
Ictus isquémico			
Incidencias (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %))	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
valor de probabilidad	0,3138	0,0351	
Ictus hemorrágico			
Incidencias (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
valor de probabilidad	0,0001	<0,0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 11: Análisis de la supervivencia por cualquier causa y cardiovascular durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Mortalidad por cualquier causa			
Incidencias (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
valor de probabilidad	0,1308	0,0517	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC 95 %)	0,90 (0,77, 1,06)	0.85 (0,72, 0,99)	
valor de probabilidad	0,2081	0,0430	

% se refiere al índice de episodios anuales

Las tablas 12-13 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 ES, 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 12: Cociente de riesgos y IC 95 % para ictus/ES por subgrupos

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

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

Tabla 13: Cociente de riesgos y IC 95% para sangrados mayores por subgrupos

Criterio de valoración	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día vs. warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día vs. warfarina
Edad (años)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ 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 ≤ y < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ y < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Uso de AAS	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Uso de clopidogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

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

Población pediátrica (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Origen étnico (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

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

Eficacia clínica y seguridad (Tratamiento TVP/EP)

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (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 principal de estos estudios fue determinar si dabigatrán etexilato era no-inferior a warfarina en la reducción de la ocurrencia de la variable principal compuesta de TVP sintomática recurrente y/o EP y muertes relacionadas durante el período de tratamiento de 6 meses.

En los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II, se aleatorizaron un total de 5.153 pacientes y se trataron 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 del tiempo en el rango terapéutico (INR de 2,0 a 3,0) fue de 60,6 %.

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

Tabla 14: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período post-tratamiento para los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II

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

Orígen étnico (tratamiento TVP/EP)

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

Población pediátrica (tratamiento TVP/EP)

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica para el tratamiento de TVP/EP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

En un estudio abierto de seguridad y tolerancia en 9 adolescentes estables (de 12 a < 18 años) se evaluaron la farmacocinética y la farmacodinámica de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día durante tres días consecutivos (un total de 6 dosis) al final del tratamiento anticoagulante estándar. Todos los pacientes recibieron una dosis oral inicial de 1,71 (±10 %) mg/kg de dabigatrán etexilato (el 80 % de la dosis de un adulto de 150 mg/70 kg ajustada al peso del paciente). En base a las concentraciones de dabigatrán y a la evaluación clínica, la dosis se modificó posteriormente a una dosis objetivo de 2,14 (±10 %) mg/kg de dabigatrán etexilato (100 % de la dosis de un adulto ajustada al peso del paciente). En este pequeño número de adolescentes, las cápsulas de dabigatrán etexilato fueron aparentemente toleradas y únicamente dos pacientes notificaron tres reacciones adversas gastrointestinales leves y transitorias. De acuerdo con la exposición relativamente baja, la coagulación a las 72 h (presunto nivel de concentración valle de dabigatrán en el estado estacionario o cerca de las condiciones de estado estacionario) únicamente se alargó ligeramente con un TTPa máximo de 1,60 veces, un TCE de 1,86 veces y un TT Hemoclot® (Anti-FIIa) de 1,36 veces, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán observadas a las 72 h fueron relativamente bajas, entre 32,9 ng/ml y 97,2 ng/ml a dosis finales entre 100 mg y 150 mg (media geométrica de la concentración plasmática total de dabigatrán normalizada por la dosis)

Eficacia clínica y seguridad (prevención TVP/EP)

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

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

El objetivo del estudio RE-MEDY fue comparar la seguridad y eficacia de dabigatrán etexilato oral (150 mg dos veces al día) con warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0) para el tratamiento a largo plazo y la prevención de TVP sintomática recurrente y/o EP. Se aleatorizaron un total de 2.866 pacientes y se trataron 2.856 pacientes. La duración del tratamiento con dabigatrán etexilato osciló entre 6 y 36 meses (mediana de 534,0 días). Para los pacientes aleatorizados a warfarina, el tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue del 64,9 %.

El estudio RE-MEDY demostró que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día era no-inferior a warfarina (margen de no-inferioridad: 2,85 para el cociente de riesgos y 2,8 para la diferencia de riesgos).

Tabla 15: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período post-tratamiento para el estudio RE-MEDY

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

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

El estudio RE-SONATE demostró que 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) durante el período de tratamiento ($p<0,0001$). Todos los análisis secundarios y sensibles de la variable principal y de todas las variables secundarias mostraron superioridad de dabigatrán etexilato frente a 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 % entre el grupo de placebo (cociente de riesgos 0,61 (IC 95 % 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Tabla 16: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período post-tratamiento para el estudio RE-SONATE

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

Origen étnico (prevención TVP/EP)

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

Población pediátrica (prevención TVP/EP)

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Pradaxa en todos los subgrupos de población pediátrica para la prevención de TVP/EP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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

Un ensayo clínico de fase II estudió dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis

sintomáticas/ asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente post-operados, 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).

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

Absorción

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

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

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75 % después de una dosis única y en un 37 % en el estado estacionario en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento HPMC de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos (p. ej. espolvoreados sobre la comida o en bebidas) (ver sección 4.2).

Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34 %-35 %). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada.
La $C_{máx.}$ y el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis.
Como se muestra en la tabla 17, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

Biotransformación

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radioctivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 %-94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.
El dabigatrán se conjuga y forma acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido y cada uno constituye menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales

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

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

Tabla 17: Semivida de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal

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

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

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

La mediana del ACr en el estudio RE-COVER fue de 100,4 ml/min. El 21,7 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal leve (ACr > 50-< 80 ml/min) y el 4,5 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas pre-administración en el estado

estacionario de 1,8 veces y 3,6 veces mayores en comparación con 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 del 40 % al 60 % de la AUC y de más del 25 % de la $C_{máx.}$ en comparación con sujetos jóvenes.

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

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

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

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

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

Interacciones farmacocinéticas

El profármaco dabigatrán etexilato, pero no así el dabigatrán, es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Por consiguiente, se ha investigado el uso concomitante de inhibidores del transportador de la gp-P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina, dronedarona, ticagrelor y ketoconazol) e inductores (rifampicina) (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Ello se ha confirmado mediante estudios *in vivo* efectuados en voluntarios sanos, quienes no mostraron interacción alguna entre este tratamiento y los siguientes principios activos: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron debidos al efecto farmacodinámico magnificado de dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En estudios pre y post natales, 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 estudios toxicológicos durante toda la vida en ratas y ratones, no se observó evidencia de potencial carcinogénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Cubierta de la cápsula
- Carragenina
- Cloruro de potasio
- Dióxido de titanio
- Carmín de indigo (E 132)
- Amarillo anaranjado (E 110)
- Hipromelosa

Tinta de impresión negra
- Goma laca (Shellac)
- Óxido de hierro negro (E 172)
- Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blíster y frasco: 3 años.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de cartón que contienen 10 x 1, 30 x 1 ó 60 x 1 cápsulas duras, un envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) y un envase múltiple que contiene 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blísters unidosis de aluminio perforados. Además, envases de cartón que contienen 6 tiras de blíster (60 x 1) en blísters blancos unidosis de aluminio perforados.

Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster:

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

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco:

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

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

Fecha de la primera autorización: 01 de agosto de 2011
Fecha de la última renovación: 17 de enero de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe facilitar un material informativo para cada una de las indicaciones terapéuticas, dirigiéndose a todos los médicos que puedan prescribir /utilizar Pradaxa. Este material informativo tiene el objetivo de concienciar sobre el riesgo potencial de sangrado durante el tratamiento con Pradaxa y de proporcionar una guía de cómo gestionar este riesgo.

EL TAC debe acordar el contenido y el formato del material informativo, junto con un plan de comunicación, con la autoridad nacional competente antes de la distribución de dicho material informativo. El material informativo debe estar disponible para su distribución para todas las indicaciones terapéuticas antes del lanzamiento en el Estado Miembro.

El material informativo para el médico debe contener:
- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía de Prescripción
- Tarjetas de Información al Paciente

La Guía de Prescripción debe contener los siguientes mensajes clave de seguridad:
- Detalles de las poblaciones con un riesgo potencial de sangrado más alto
- Información sobre los medicamentos que están contraindicados o que se deben usar con precaución debido a un mayor riesgo de sangrado y/o una mayor exposición a dabigatrán
- Contraindicación en pacientes con prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante
- Recomendaciones para la medición de la función renal
- Recomendaciones para la reducción de la dosis en las poblaciones de riesgo
- Gestión de los casos de sobredosis
- El uso de pruebas de coagulación y su interpretación
- Que se debe facilitar a todos los pacientes una Tarjeta de información al paciente y se les debe aconsejar sobre:
  - Signos o síntomas de sangrado y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional sanitario
  - La importancia de la adherencia al tratamiento
  - La necesidad de llevar la Tarjeta de información al paciente con ellos en todo momento
  - La necesidad de informar a los profesionales sanitarios sobre todos los medicamentos que están tomando actualmente
  - La necesidad de informar a los profesionales sanitarios de que están tomando Pradaxa si necesitan someterse a cirugía o a un procedimiento invasivo.
- Instrucciones de cómo tomar Pradaxa

El TAC debe facilitar también una tarjeta de información al paciente en cada envase de medicación, el texto de la cual se incluye en el Anexo III.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN

No aplica

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA para BLÍSTER DE 75 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 75 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

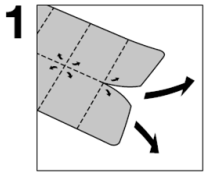
Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

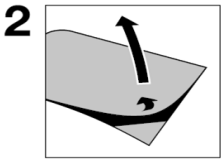
10 x 1 cápsula dura
30 x 1 cápsula dura
60 x 1 cápsula dura

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.



Separar



Desprender

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/001 10 x 1 cápsulas
EU/1/08/442/002 30 x 1 cápsulas
EU/1/08/442/003 60 x 1 cápsulas
EU/1/08/442/017 60 x 1 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 75 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA para BLISTER DE 110 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

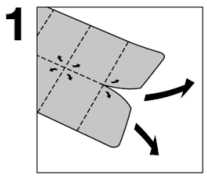
Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

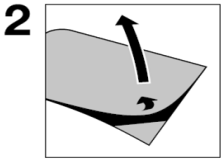
10 x 1 cápsula dura
30 x 1 cápsula dura
60 x 1 cápsula dura

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.



Separar



Desprender

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/005 10 x 1 cápsulas
EU/1/08/442/006 30 x 1 cápsulas
EU/1/08/442/007 60 x 1 cápsulas
EU/1/08/442/018 60 x 1 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MÚLTIPLE DE 180 (3 PACKS DE 60 CÁPSULAS DURAS)–SIN BLUE BOX-110 mg CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

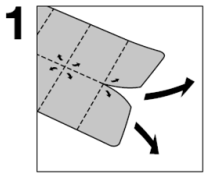
Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

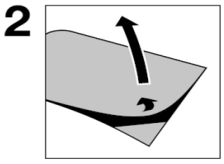
60 x 1 cápsulas duras. Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.



Separar



Desprender

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/014

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ENVOLTORIO EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE 180 (3 PACKS DE 60 CÁPSULAS DURAS) ENVUELTO EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE– INCLUYENDO LA BLUE BOX-110 mg CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 180 (3 packs de 60 x 1) cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/014

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MÚLTIPLE DE 100 (2 PACKS DE 50 CÁPSULAS DURAS)–SIN BLUE BOX-110 mg CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

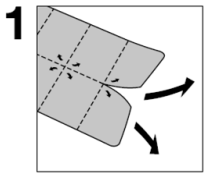
Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

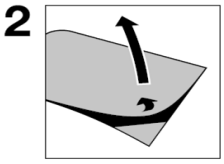
50 x 1 cápsulas duras. Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.



Separar



Desprender

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/015

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ENVOLTORIO EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE 100 (2 PACKS DE 50 CÁPSULAS DURAS) ENVUELTO EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE– INCLUYENDO LA BLUE BOX-110 mg CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 100 (2 packs de 50 x 1) cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/015

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA para BLÍSTER DE 150 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

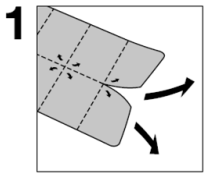
Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

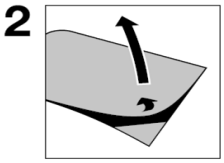
10 x 1 cápsula dura
30 x 1 cápsula dura
60 x 1 cápsula dura

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.



Separar



Desprender

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/009 10 x 1 cápsulas
EU/1/08/442/010 30 x 1 cápsulas
EU/1/08/442/011 60 x 1 cápsulas
EU/1/08/442/019 60 x 1 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MÚLTIPLE DE 180 (3 PACKS DE 60 CÁPSULAS DURAS)–SIN BLUE BOX-150 mg CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

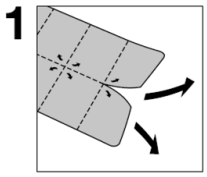
Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

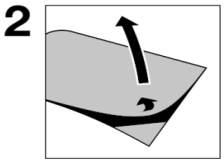
60 x 1 cápsulas duras. Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.



Separar



Desprender

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ENVOLTORIO EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE 180 (3 PACKS DE 60 CÁPSULAS DURAS) ENVUELTO EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE– INCLUYENDO LA BLUE BOX-150 mg CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 180 (3 packs de 60 x 1) cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE MÚLTIPLE DE 100 (2 PACKS DE 50 CÁPSULAS DURAS)–SIN BLUE BOX-150 mg CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

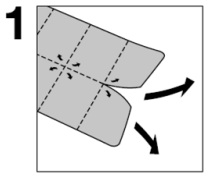
Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

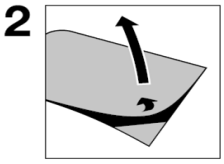
50 x 1 cápsulas duras. Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.



Separar



Desprender

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/016

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ENVOLTORIO EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE 100 (2 PACKS DE 50 CÁPSULAS DURAS) ENVUELTO EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE– INCLUYENDO LA BLUE BOX-150 mg CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 100 (2 packs de 50 x 1) cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/016

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER DE 75 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 75 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Retirar

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS BLANCOS O TIRAS

BLÍSTER DE 75 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 75 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Retirar

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER DE 110 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Retirar

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS BLANCOS O TIRAS

BLÍSTER DE 110 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Retirar

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER DE 150 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Retirar

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS BLANCOS O TIRAS

BLÍSTER DE 150 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Retirar

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA Y ETIQUETA DEL FRASCO DE 75 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 75 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Una vez abierto, el producto debe utilizarse en los 4 meses siguientes.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco herméticamente cerrado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 75 mg (solamente procede para la caja y no para la etiqueta del frasco)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA Y ETIQUETA DEL FRASCO DE 110 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 110 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 110 mg dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Una vez abierto, el producto debe utilizarse en los 4 meses siguientes.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco herméticamente cerrado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg (solamente procede para la caja y no para la etiqueta del frasco)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA Y ETIQUETA DEL FRASCO DE 150 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pradaxa 150 mg cápsulas duras
Dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene amarillo anaranjado (E110) (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Debe tragarse entero, no mastique o rompa la cápsula.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tarjeta de información al paciente en el interior.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Una vez abierto, el producto debe utilizarse en los 4 meses siguientes.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco herméticamente cerrado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/442/013

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg (solamente procede para la caja y no para la etiqueta del frasco)

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Pradaxa 75 mg cápsulas duras
dabigatrán etexilato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Pradaxa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pradaxa
3. Cómo tomar Pradaxa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pradaxa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Pradaxa y para qué se utiliza

Pradaxa es un medicamento que contiene el principio activo dabigatrán. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la formación de coágulos de sangre.

Pradaxa se utiliza para evitar la formación de coágulos de sangre en las venas tras una artroplastia de rodilla o cadera en adultos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pradaxa

No tome Pradaxa

- si es alérgico a dabigatrán etexilato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su función renal está muy reducida.
- si actualmente padece hemorragias.
- si tiene alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves.
- si es propenso a sangrar. Esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos.
- si la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado que pueda ser mortal.
- si está tomando ketoconazol oral o itraconazol, medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos.
- si está tomando ciclosporina, un medicamento utilizado para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante.
- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para prevenir que su problema de latido cardíaco irregular se repita.
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej. warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras tenga un catéter venoso o arterial y se le administre heparina a través de este catéter para mantenerlo abierto.

- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Pradaxa. Durante el tratamiento con Pradaxa también puede necesitar consultar a su médico si experimenta algún síntoma o si se tiene que someter a cirugía. Informe a su médico si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si padece una enfermedad del hígado asociada a cambios en los análisis de sangre, el uso de Pradaxa no se recomienda.

- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, lo cual puede suceder en las siguientes situaciones:
  - si recientemente ha padecido hemorragias.
  - si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
  - si ha sufrido una lesión grave (p.ej. una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico).
  - si padece una inflamación del esófago o del estómago.
  - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico en el esófago.
  - si está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia como por ejemplo aspirina (ácido acetilsalicílico), clopidogrel o ticagrelor.
  - si está utilizando medicamentos antiinflamatorios como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno o piroxicam.
  - si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).
  - si sabe que tiene el funcionamiento de los riñones deteriorado o si sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro (concentrada)).
  - si es mayor de 75 años.
  - si pesa 50 kg o menos.

- Si ha sufrido un ataque al corazón o si le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de desarrollar un ataque al corazón.

- Si se somete a una cirugía programada. Pradaxa debe interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención quirúrgica. Si es posible, Pradaxa se debe interrumpir al menos 24 horas antes de la intervención. En pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, su médico puede decidir suspender el tratamiento antes.

- Si se somete a una cirugía no programada. Si es posible, se debe retrasar la cirugía hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, puede haber un mayor riesgo de hemorragia. Su médico valorará este riesgo frente a la urgencia de la cirugía.

- Si tiene un tubo (catéter) insertado en su espalda:
  Es posible que le inserten un tubo en su espalda, p. ej. para la administración de anestesia o para aliviar el dolor durante o después de una intervención. Si se le administra Pradaxa después de la extracción de un catéter, su médico le examinará de manera regular.

- Si se cae o lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza, solicite asistencia médica urgente. Puede necesitar que un médico le examine, ya que puede tener un mayor riesgo de sangrado.

Niños y adolescentes

Pradaxa no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Pradaxa con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Por ejemplo:

- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p. ej. warfarina, fenprocumón, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabán)
- Medicamentos antiinflamatorios y calmantes del dolor (p. ej. aspirina)
- Hierba de San Juan, una planta medicinal para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- Rifampicina o claritromicina, dos antibióticos
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del latido anormal del corazón (p. ej. amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo)
  Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo, se le deberá indicar la dosis reducida de Pradaxa de 150 mg una vez al día tomados en 2 cápsulas de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar. Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez.
  Si está usando medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida más de la mitad, se le deberá indicar una dosis reducida de Pradaxa de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.
- Medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol, itraconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel.
- Medicamentos para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante (p. ej. tacrolimus, ciclosporina).
- Medicamentos antivirales para el SIDA (p.ej. ritonavir)
- Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (p.ej. carbamazepina, fenitoína)

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Pradaxa sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar Pradaxa si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si está en edad fértil debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Pradaxa.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Pradaxa.

Conducción y uso de máquinas

Pradaxa no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pradaxa contiene amarillo anaranjado (E110)

Este medicamento contiene un colorante llamado amarillo anaranjado (E110), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

3. Cómo tomar Pradaxa

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de 220 mg una vez al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 110 mg).

Si su función renal está disminuida más de la mitad o si tiene 75 años de edad o más, la dosis recomendada es de 150 mg al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo la dosis recomendada es de 150 mg una vez al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida más de la mitad, se le deberá indicar una dosis de Pradaxa reducida de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.

Después de una artroplastia de rodilla

Debe iniciar el tratamiento con Pradaxa de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

Después de una artroplastia de cadera

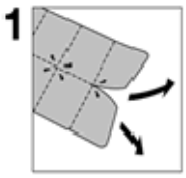
Debe iniciar el tratamiento con Pradaxa de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

En ambos tipos de cirugía, el tratamiento no debe iniciarse si hay sangrado en el lugar de la cirugía. Si el tratamiento no puede iniciarse hasta el día posterior a la operación, la dosificación debe iniciarse con 2 cápsulas una vez al día.

Pradaxa puede tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la liberación en el estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para tomar sólo su contenido ya que ello puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster:

Las siguientes imágenes ilustran cómo extraer las cápsulas de Pradaxa del blíster



Separar un blíster individual de la tira de blíster a través de la línea perforada.

Desprender la lámina posterior y extraer la cápsula.

- no presione las cápsulas a través de la lámina del blíster.
- no desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula sea necesaria.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su frasco:

- presionar y girar para abrir
- después de extraer la cápsula, ponga de nuevo el tapón en el frasco y cierre bien el frasco inmediatamente después de tomar su dosis.

Cambio del tratamiento anticoagulante

- *Cambio del tratamiento con Pradaxa a un tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección:*
  No inicie un tratamiento con medicamentos anticoagulantes inyectables (por ejemplo, heparina) hasta 24 horas después de la última dosis de Pradaxa.

- *Cambio del tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección al tratamiento con Pradaxa:*
  Empiece a tomar Pradaxa 0-2 horas antes del momento en que debería administrarse la siguiente inyección.

Si toma más Pradaxa del que debe
Si toma más Pradaxa de lo recomendado, podría presentar un mayor riesgo de hemorragia. Su médico puede realizar un análisis de sangre para evaluar el riesgo de hemorragia.
Informe a su médico inmediatamente si toma una cantidad superior a la dosis prescrita de Pradaxa. Si se presenta una hemorragia, puede ser necesario un tratamiento quirúrgico o una transfusión de sangre.

Si olvidó tomar Pradaxa
Tome las restantes dosis diarias de Pradaxa a la misma hora del siguiente día.
No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Pradaxa
Tome Pradaxa exactamente como le ha sido prescrito. No interrumpa su tratamiento con Pradaxa sin consultar primero a su médico. Interrumpir el tratamiento con Pradaxa puede aumentar el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en pacientes tratados tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pradaxa actúa sobre la coagulación de la sangre; por lo tanto, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con signos como cardenales o hemorragias.
Pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave, que constituyen los efectos adversos más graves y que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. En algunos casos estos sangrados pueden no ser evidentes.

Si experimenta cualquier episodio de sangrado que no para por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo, debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable, consulte a su médico inmediatamente.
Su médico puede decidir mantenerle en estrecha observación o cambiarle el medicamento.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta una reacción alérgica grave que le provoca dificultad para respirar o mareo.

Los efectos adversos se detallan a continuación, agrupados según la frecuencia en que se presentan.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Anomalías en las pruebas de función hepática

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- El sangrado puede ser por la nariz, del estómago o de los intestinos, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), de hemorroides, en el recto, bajo la piel, de una articulación, de o tras una lesión o después de una operación
- Formación de hematomas o de cardenales tras una operación
- Detección de sangre en heces en una prueba de laboratorio
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución de la proporción de glóbulos rojos en la sangre
- Reacción alérgica
- Vómitos
- Deposiciones frecuentes o movimientos intestinales líquidos
- Sentir ganas de vomitar
- Supuración de pequeñas cantidades de líquido de una incisión hecha para un procedimiento quirúrgico
- Supuración de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Sangrado
- El sangrado puede ser en el cerebro, en el lugar de una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Supuración sanguinolenta del lugar de entrada de un catéter en una vena
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre después de una operación
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Dolor en el ombligo o dolor del estómago
- Indigestión
- Dificultad para tragar
- Fluido saliendo de una herida
- Fluido saliendo de una herida tras una operación

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Dificultad para respirar o respiración sibilante

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Pradaxa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje, blíster o frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No ponga las cápsulas en pastilleros u organizadores de pastillas, a menos que las cápsulas se puedan mantener en el embalaje original.

Frasco: Una vez abierto, el medicamento debe utilizarse en los 4 meses siguientes. Mantener el frasco herméticamente cerrado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No ponga las cápsulas en pastilleros u organizadores de pastillas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Pradaxa

- El principio activo es dabigatrán, administrado en forma de 75 mg de dabigatrán etexilato en forma de mesilato.

- Los demás componentes son ácido tartárico, goma arábiga, hipromelosa, dimeticona 350, talco e hidroxipropilcelulosa.

- La cubierta de la cápsula contiene carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio, carmín de índigo, amarillo anaranjado (E110) e hipromelosa.

- La tinta de impresión negra contiene shellac, óxido de hierro negro, hidróxido de potasio.

Aspecto de Pradaxa y contenido del envase

Pradaxa 75 mg son cápsulas duras con una tapa opaca de color azul claro y un cuerpo opaco de color crema. El logo de Boehringer Ingelheim está impreso en la tapa y el código “R75” en el cuerpo de la cápsula.

Pradaxa está disponible en envases que contienen 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 cápsulas en blísters unidosis de aluminio perforado. Además, Pradaxa está disponible en envases que contienen 60 x 1 cápsulas en blísters blancos unidosis de aluminio perforado.

Pradaxa 75 mg cápsulas duras están también disponibles en frascos de polipropileno (plástico) con 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

y

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland
Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska
Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos : http://www.ema.europa.eu/

Prospecto: información para el usuario

Pradaxa 110 mg cápsulas duras
dabigatrán etexilato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto
1. Qué es Pradaxa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pradaxa
3. Cómo tomar Pradaxa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pradaxa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Pradaxa y para qué se utiliza

Pradaxa es un medicamento que contiene el principio activo dabigatrán etexilato. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la formación de coágulos de sangre.

Pradaxa se utiliza para evitar la formación de coágulos de sangre en las venas tras una artroplastia de rodilla o cadera en adultos.

Pradaxa es un medicamento que se utiliza para reducir el riesgo de obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre en pacientes adultos con latido anormal del corazón (fibrilación auricular) y factores de riesgo adicionales. Pradaxa es un medicamento anticoagulante que disminuye el riesgo de formación de coágulos de sangre.

Pradaxa es un medicamento que se utiliza para tratar los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas de sus piernas y pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pradaxa

No tome Pradaxa

- si es alérgico a dabigatrán etexilato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su función renal está muy reducida.
- si actualmente padece hemorragias.
- si tiene alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves.
- si es propenso a sangrar. Esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos.
- si la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado que pueda ser mortal.
- si está tomando ketoconazol oral o itraconazol, medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos.

- si está tomando ciclosporina, un medicamento utilizado para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante.
- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para prevenir que su problema de latido cardíaco irregular se repita.
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej. warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras tenga un catéter venoso o arterial y se le administre heparina a través de este catéter para mantenerlo abierto.
- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Pradaxa. Durante el tratamiento con Pradaxa también puede necesitar consultar a su médico si experimenta algún síntoma o si se tiene que someter a cirugía. Informe a su médico si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si padece una enfermedad del hígado asociada a cambios en los análisis de sangre, el uso de Pradaxa no se recomienda.

- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, lo cual puede suceder en las siguientes situaciones:
  - si recientemente ha padecido hemorragias.
  - si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
  - si ha sufrido una lesión grave (p.ej. una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico).
  - si padece una inflamación del esófago o del estómago.
  - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico en el esófago.
  - si está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia como por ejemplo aspirina (ácido acetilsalicílico), clopidogrel o ticagrelor.
  - si está utilizando medicamentos antiinflamatorios como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno o piroxicam.
  - si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).
  - si sabe que tiene el funcionamiento de los riñones deteriorado o si sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro (concentrada)).
  - si es mayor de 75 años.
  - si pesa 50 kg o menos.

- Si ha sufrido un ataque al corazón o si le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de desarrollar un ataque al corazón.

- Si se somete a una cirugía programada. Pradaxa debe interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención quirúrgica. Si es posible, Pradaxa se debe interrumpir al menos 24 horas antes de la intervención. En pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, su médico puede decidir suspender el tratamiento antes.

- Si se somete a una cirugía no programada. Si es posible, se debe retrasar la cirugía hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, puede haber un mayor riesgo de hemorragia. Su médico valorará este riesgo frente a la urgencia de la cirugía.

- Si tiene un tubo (catéter) insertado en su espalda:
  Es posible que le inserten un tubo en su espalda, p. ej. para la administración de anestesia o para aliviar el dolor durante o después de una intervención. Si se le administra Pradaxa después de la extracción de un catéter, su médico le examinará de manera regular.

- Si se cae o lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza, solicite asistencia médica urgente. Puede necesitar que un médico le examine, ya que puede tener un mayor riesgo de sangrado.

Niños y adolescentes

Pradaxa no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Pradaxa con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Por ejemplo:

- Medicamentos que se utilizan para reducir la coagulación de la sangre (p. ej. warfarina, fenprocumón, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabán)
- Medicamentos antiinflamatorios y calmantes del dolor (p. ej. aspirina)
- Hierba de San Juan, una planta medicinal para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- Rifampicina o claritromicina, dos antibióticos
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del latido anormal del corazón (p. ej. amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo)

  <u>Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera</u>
  Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo, se le deberá indicar la dosis reducida de Pradaxa de 150 mg una vez al día tomados en 2 cápsulas de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar. Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez.
  Si está usando medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida más de la mitad, se le deberá indicar una dosis reducida de Pradaxa de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.

  <u>Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón y tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que estos coágulos de sangre no vuelvan a aparecer en las venas de sus piernas y pulmones</u>

  Si está usando medicamentos que contienen verapamilo, se le deberá indicar una dosis reducida de Pradaxa de 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día, ya que su riesgo de sangrado puede aumentar. Los medicamentos que contienen verapamilo y Pradaxa se deben tomar a la vez.

- Medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol, itraconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel.
- Medicamentos para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante (p. ej. tacrolimus, ciclosporina).
- Medicamentos antivirales para el SIDA (p.ej. ritonavir)
- Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (p.ej. carbamazepina, fenitoína)

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Pradaxa sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar Pradaxa si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si está en edad fértil debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Pradaxa.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Pradaxa.

Conducción y uso de máquinas

Pradaxa no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pradaxa contiene amarillo anaranjado (E110)

Este medicamento contiene un colorante llamado amarillo anaranjado (E110), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

3. Cómo tomar Pradaxa

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Use Pradaxa según lo recomendado para las siguientes situaciones:

Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera

La dosis recomendada es de 220 mg una vez al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 110 mg).

Si su función renal está disminuida más de la mitad o si tiene 75 años de edad o más, la dosis recomendada es de 150 mg al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo la dosis recomendada es de 150 mg una vez al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida más de la mitad, se le deberá indicar una dosis de Pradaxa reducida de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.

Después de una artroplastia de rodilla

Debe iniciar el tratamiento con Pradaxa de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

Después de una artroplastia de cadera

Debe iniciar el tratamiento con Pradaxa de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

En ambos tipos de cirugía, el tratamiento no debe iniciarse si hay sangrado en el lugar de la cirugía. Si el tratamiento no puede iniciarse hasta el día posterior a la operación, la dosificación debe iniciarse con 2 cápsulas una vez al día.

Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón y tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que estos coágulos de sangre no vuelvan a aparecer en las venas de sus piernas y pulmones

La dosis recomendada es de 300 mg administrados en forma de una cápsula de 150 mg dos veces al día.

Si tiene 80 años o más, la dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg administrados en forma de una cápsula de 110 mg dos veces al día.

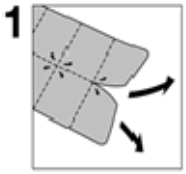
Si está usando medicamentos que contienen verapamilo, se le deberá indicar una dosis reducida de Pradaxa de 220 mg tomados en forma de una cápsula de 110 mg dos veces al día, ya que su riesgo de sangrado puede aumentar.

Si usted tiene un riesgo de sangrado potencialmente mayor, su médico puede decidir prescribirle una dosis de Pradaxa de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día.

Pradaxa puede tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la liberación en el estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para tomar sólo su contenido ya que ello puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster:

Las siguientes imágenes ilustran cómo extraer las cápsulas de Pradaxa del blíster



Separar un blíster individual de la tira de blíster a través de la línea perforada.

Desprender la lámina posterior y extraer la cápsula.

- no presione las cápsulas a través de la lámina del blíster.
- no desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula sea necesaria.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su frasco:

- presionar y girar para abrir
- después de extraer la cápsula, ponga de nuevo el tapón en el frasco y cierre bien el frasco inmediatamente después de tomar su dosis.
-

Cambio del tratamiento anticoagulante

- *Cambio del tratamiento con Pradaxa a un tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección*

  Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera
  No inicie un tratamiento con medicamentos anticoagulantes inyectables (por ejemplo, heparina) hasta 24 horas después de la última dosis de Pradaxa.

  Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón y tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que estos coágulos de sangre no vuelvan a aparecer en las venas de sus piernas y pulmones

  No inicie un tratamiento con medicamentos anticoagulantes inyectables (por ejemplo, heparina) hasta 12 horas después de la última dosis de Pradaxa.

- *Cambio del tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección al tratamiento con Pradaxa*
  Empiece a tomar Pradaxa de 0-2 horas antes del momento en que debería administrarse la siguiente inyección.

  Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón y tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que estos coágulos de sangre no vuelvan a aparecer en las venas de sus piernas y pulmones

- *Cambio de Pradaxa a anticoagulantes que contienen antagonistas de la vitamina-K (p. ej. fenprocumón)*
  Su médico necesita realizar determinaciones sanguíneas y enseñarle cuándo iniciar el tratamiento con antagonistas de la vitamina-K

- *Cambio de anticoagulantes que contienen antagonistas de la vitamina-K (p. ej. fenprocumón) a Pradaxa*
  Deje de tomar el medicamento que contiene un antagonista de la vitamina-K. Su médico necesita realizar determinaciones sanguíneas y enseñarle cuándo iniciar el tratamiento con Pradaxa.

Si toma más Pradaxa del que debe
Si toma más Pradaxa de lo recomendado, podría presentar un mayor riesgo de hemorragia. Su médico puede realizar un análisis de sangre para evaluar el riesgo de hemorragia.
Informe a su médico inmediatamente si toma una cantidad superior a la dosis prescrita de Pradaxa. Si se presenta una hemorragia, puede ser necesario un tratamiento quirúrgico o una transfusión de sangre.

Si olvidó tomar Pradaxa

Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera
Tome las restantes dosis diarias de Pradaxa a la misma hora del siguiente día.
No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón y tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que estos coágulos de sangre no vuelvan a aparecer en las venas de sus piernas y pulmones
Una dosis olvidada se puede tomar hasta 6 horas antes de la próxima dosis.
Se debe omitir una dosis olvidada si el tiempo restante antes de la próxima dosis es inferior a 6 horas.
No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Pradaxa
Tome Pradaxa exactamente como le ha sido prescrito. No interrumpa su tratamiento con Pradaxa sin consultar primero a su médico. La interrupción del tratamiento con Pradaxa puede aumentar el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en pacientes tratados tras una artroplastia de cadera o rodilla o aumentar el riesgo de una obstrucción vascular cerebral o sistémica en pacientes con latido anormal del corazón.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pradaxa actúa sobre la coagulación de la sangre; por lo tanto, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con signos como cardenales o hemorragias.
Pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave, que constituyen los efectos adversos más graves y que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. En algunos casos estos sangrados pueden no ser evidentes.

Si experimenta cualquier episodio de sangrado que no para por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo, debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable consulte a su médico inmediatamente.
Su médico puede decidir mantenerle en estrecha observación o cambiarle el medicamento.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta una reacción alérgica grave que le provoca dificultad para respirar o mareo.

Los efectos adversos se detallan a continuación, agrupados según la frecuencia en que se presentan.

Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Anomalías en las pruebas de función hepática

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- El sangrado puede ser por la nariz, en el estómago o intestino, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), de hemorroides, en el recto, bajo la piel, de una articulación, o de o tras una lesión o después de una operación
- Formación de hematomas o de cardenales tras una operación
- Detección de sangre en heces en una prueba de laboratorio
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución de la proporción de glóbulos rojos en la sangre
- Reacción alérgica
- Vómitos
- Deposiciones frecuentes o movimientos intestinales líquidos
- Sentir ganas de vomitar
- Supuración de pequeñas cantidades de líquido de una incisión hecha para un procedimiento quirúrgico
- Supuración de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Sangrado
- El sangrado puede ser en el cerebro, en el lugar de una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Supuración sanguinolienta del lugar de entrada de un catéter en una vena
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre después de una operación
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojo oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago

- Dolor en el ombligo o dolor del estómago
- Indigestión
- Dificultad para tragar
- Fluido saliendo de una herida
- Fluido saliendo de una herida tras una operación

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Dificultad para respirar o respiración sibilante

Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- El sangrado puede ser por la nariz, del estómago o intestino, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución del número de glóbulos rojos de la sangre
- Dolor en el ombligo o dolor del estómago
- Indigestión
- Deposiciones frecuentes o movimientos intestinales líquidos
- Sentir ganas de vomitar

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Sangrado
- El sangrado puede ser de hemorroides, en el recto o en el cerebro
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Vómitos
- Dificultad para tragar
- Anomalías en las pruebas de función hepática

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- El sangrado puede ser en una articulación, en el lugar de una incisión quirúrgica, en una herida o en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojo oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Disminución de la proporción de glóbulos rojos en la sangre
- Aumento de enzimas hepáticos
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Dificultad para respirar o respiración sibilante

En un ensayo clínico, el índice de ataques al corazón con Pradaxa fue numéricamente superior que con warfarina. La incidencia global fue baja.

Tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que estos coágulos de sangre no vuelvan a aparecer en las venas de sus piernas y/o pulmones

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- El sangrado puede ser por la nariz, del estómago o intestino, del recto, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Indigestión

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Sangrado
- El sangrado puede ser en una articulación o en una herida
- El sangrado puede ser de hemorroides
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Sentir ganas de vomitar
- Vómitos
- Dolor en el ombligo o dolor del estómago
- Deposiciones frecuentes o movimientos intestinales líquidos
- Anomalías en las pruebas de función hepática
- Aumento de enzimas hepáticos

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- El sangrado puede ser en el lugar de una incisión quirúrgica, o en el lugar de entrada de una inyección, o en el lugar de entrada de un catéter en una vena o desde el cerebro
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojo oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Dificultad para tragar
- Disminución de la proporción de glóbulos rojos en la sangre

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

En el programa de ensayos clínicos, el índice de ataques al corazón con Pradaxa fue superior que con warfarina. La incidencia global fue baja. No se observó ningún desequilibrio en el índice de ataques al corazón en pacientes tratados con dabigatrán en comparación con pacientes tratados con placebo.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Pradaxa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje, blíster o frasco después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No ponga las cápsulas en pastilleros u organizadores de pastillas, a menos que las cápsulas se puedan mantener en el embalaje original.

Frasco: Una vez abierto, el medicamento debe utilizarse en los 4 meses siguientes. Mantener el frasco herméticamente cerrado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No ponga las cápsulas en pastilleros u organizadores de pastillas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Pradaxa

- El principio activo es dabigatrán, administrado en forma de 110 mg de dabigatrán etexilato en forma de mesilato.

- Los demás componentes son ácido tartárico, goma arábiga, hipromelosa, dimeticona 350, talco e hidroxipropilcelulosa.

- La cubierta de la cápsula contiene carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio, carmín de índigo, amarillo anaranjado (E110) e hipromelosa.

- La tinta de impresión negra contiene shellac, óxido de hierro negro e hidróxido de potasio.

Aspecto de Pradaxa y contenido del envase

Pradaxa 110 mg son cápsulas duras con una tapa opaca de color azul claro y un cuerpo opaco de color crema. El logo de Boehringer Ingelheim está impreso en la tapa y el código "R110" en el cuerpo de la cápsula.

Pradaxa está disponible en envases que contienen 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, un envase múltiple conteniendo 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) o un envase múltiple conteniendo 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blísters unidosis de aluminio perforado. Además, Pradaxa está disponible en envases que contienen 60 x 1 cápsulas en blísters blancos unidosis de aluminio perforado.

Pradaxa 110 mg cápsulas duras están también disponibles en frascos de polipropileno (plástico) con 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

y

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland
Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska
Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos : http://www.ema.europa.eu/

Prospecto: información para el usuario

Pradaxa 150 mg cápsulas duras
dabigatrán etexilato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto
1. Qué es Pradaxa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pradaxa
3. Cómo tomar Pradaxa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pradaxa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Pradaxa y para qué se utiliza

Pradaxa es un medicamento que contiene el principio activo dabigatrán etexilato. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la formación de coágulos de sangre.

Pradaxa es un medicamento que se utiliza para reducir el riesgo de obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre en pacientes adultos con latido anormal del corazón (fibrilación auricular) y factores de riesgo adicionales. Pradaxa es un medicamento anticoagulante que disminuye el riesgo de formación de coágulos de sangre.

Pradaxa es un medicamento que se utiliza para tratar los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones y para prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer en las venas de sus piernas y pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pradaxa

No tome Pradaxa

- si es alérgico a dabigatrán etexilato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su función renal está muy reducida.
- si actualmente padece hemorragias.
- si tiene alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves.
- si es propenso a sangrar. Esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos.
- si la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado que pueda ser mortal.
- si está tomando ketoconazol oral o itraconazol, medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos.
- si está tomando ciclosporina, un medicamento utilizado para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante.

- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para prevenir que su problema de latido cardíaco irregular se repita.
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej. warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras tenga un catéter venoso o arterial y se le administre heparina a través de este catéter para mantenerlo abierto.
- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Pradaxa. Durante el tratamiento con Pradaxa también puede necesitar consultar a su médico si experimenta algún síntoma o si se tiene que someter a cirugía. Informe a su médico si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si padece una enfermedad del hígado asociada a cambios en los análisis de sangre, el uso de Pradaxa no se recomienda.

- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, lo cual puede suceder en las siguientes situaciones:
  - si recientemente ha padecido hemorragias.
  - si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
  - si ha sufrido una lesión grave (p.ej. una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico).
  - si padece una inflamación del esófago o del estómago.
  - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico en el esófago.
  - si está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia como por ejemplo aspirina (ácido acetilsalicílico), clopidogrel o ticagrelor.
  - si está utilizando medicamentos antiinflamatorios como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno o piroxicam.
  - si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).
  - si sabe que tiene el funcionamiento de los riñones deteriorado o si sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro (concentrada)).
  - si es mayor de 75 años.
  - si pesa 50 kg o menos.

- Si ha sufrido un ataque al corazón o si le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de desarrollar un ataque al corazón.

- Si se somete a una cirugía programada. Pradaxa debe interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención quirúrgica. Si es posible, Pradaxa se debe interrumpir al menos 24 horas antes de la intervención. En pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, su médico puede decidir suspender el tratamiento antes.

- Si se somete a una cirugía no programada. Si es posible, se debe retrasar la cirugía hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, puede haber un mayor riesgo de hemorragia. Su médico valorará este riesgo frente a la urgencia de la cirugía.

- Si tiene un tubo (catéter) insertado en su espalda:
  Es posible que le inserten un tubo en su espalda, p. ej. para la administración de anestesia o para aliviar el dolor durante o después de una intervención. Si se le administra Pradaxa después de la extracción de un catéter, su médico le examinará de manera regular.

- Si se cae o lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza, solicite asistencia médica urgente. Puede necesitar que un médico le examine, ya que puede tener un mayor riesgo de sangrado.

Niños y adolescentes

Pradaxa no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Pradaxa con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Por ejemplo:

- Medicamentos que se utilizan para reducir la coagulación de la sangre (p. ej. warfarina, fenprocumón, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabán)
- Medicamentos antiinflamatorios y calmantes del dolor (p. ej. aspirina)
- Hierba de San Juan, una planta medicinal para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- Rifampicina o claritromicina, dos antibióticos
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del latido anormal del corazón (p. ej. amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo)

  Si está usando medicamentos que contienen verapamilo, se le deberá indicar una dosis reducida de Pradaxa de 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día, ya que su riesgo de sangrado puede aumentar. Los medicamentos que contienen verapamilo y Pradaxa se deben tomar a la vez.

- Medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol, itraconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel.
- Medicamentos para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante (p. ej. tacrolimus, ciclosporina).
- Medicamentos antivirales para el SIDA (p.ej. ritonavir)
- Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (p.ej. carbamazepina, fenitoína)

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Pradaxa sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar Pradaxa si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si está en edad fértil debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Pradaxa.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Pradaxa.

Conducción y uso de máquinas

Pradaxa no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pradaxa contiene amarillo anaranjado (E110)

Este medicamento contiene un colorante llamado amarillo anaranjado (E110), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

3. Cómo tomar Pradaxa

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 300 mg administrados en forma de una cápsula de 150 mg dos veces al día.

Si usted tiene 80 años de edad o más, la dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg al día, administrados en forma de una cápsula de 110 mg dos veces al día.

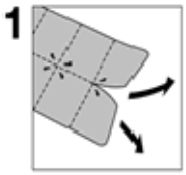
Si está usando medicamentos que contienen verapamilo, se le deberá indicar una dosis reducida de Pradaxa de 220 mg, tomados en forma de una cápsula de 110 mg dos veces al día, ya que su riesgo de sangrado puede aumentar.

Si usted tiene un riesgo de sangrado potencialmente mayor, su médico puede decidir prescribirle una dosis de Pradaxa de 220 mg administrados en forma de una cápsula de 110 mg dos veces al día.

Pradaxa puede tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la liberación en el estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para tomar sólo su contenido ya que ello puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster:

Las siguientes imágenes ilustran cómo extraer las cápsulas de Pradaxa del blíster



Separar un blíster individual de la tira de blíster a través de la línea perforada.

Desprender la lámina posterior y extraer la cápsula.

- no presione las cápsulas a través de la lámina del blíster.
- no desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula sea necesaria.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su frasco:

- presionar y girar para abrir
- después de extraer la cápsula, ponga de nuevo el tapón en el frasco y cierre bien el frasco inmediatamente después de tomar su dosis.

Cambio del tratamiento anticoagulante

- *Cambio del tratamiento con Pradaxa a un tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección*
  No inicie un tratamiento con medicamentos anticoagulantes inyectables (por ejemplo, heparina) hasta 12 horas después de la última dosis de Pradaxa.

- *Cambio del tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección al tratamiento con Pradaxa*
  Empiece a tomar Pradaxa de 0-2 horas antes del momento en que debería administrarse la siguiente inyección.

- *Cambio de Pradaxa a anticoagulantes que contienen antagonistas de la vitamina-K (p. ej. fenprocumón)*
  Su médico necesita realizar determinaciones sanguíneas y enseñarle cuándo iniciar el tratamiento con antagonistas de la vitamina-K

- *Cambio de anticoagulantes que contienen antagonistas de la vitamina-K (p. ej. fenprocumón) a Pradaxa*
  Deje de tomar el medicamento que contiene un antagonista de la vitamina-K. Su médico necesita realizar determinaciones sanguíneas y enseñarle cuándo iniciar el tratamiento con Pradaxa.

Si toma más Pradaxa del que debe
Si toma más Pradaxa de lo recomendado, podría presentar un mayor riesgo de hemorragia. Su médico puede realizar un análisis de sangre para evaluar el riesgo de hemorragia.
Informe a su médico inmediatamente si toma una cantidad superior a la dosis prescrita de Pradaxa. Si se presenta una hemorragia, puede ser necesario un tratamiento quirúrgico o una transfusión de sangre.

Si olvidó tomar Pradaxa
Una dosis olvidada se puede tomar hasta 6 horas antes de la próxima dosis.
Se debe omitir una dosis olvidada si el tiempo restante antes de la próxima dosis es inferior a 6 horas.
No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Pradaxa
Tome Pradaxa exactamente como le ha sido prescrito. No interrumpa su tratamiento con Pradaxa sin consultar primero a su médico. La interrupción del tratamiento con Pradaxa puede aumentar el riesgo de una obstrucción vascular cerebral o sistémica en pacientes con latido anormal del corazón.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pradaxa actúa sobre la coagulación de la sangre; por lo tanto, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con signos como cardenales o hemorragias.
Pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave, que constituyen los efectos adversos más graves y que independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. En algunos casos estos sangrados pueden no ser evidentes.

Si experimenta cualquier episodio de sangrado que no para por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo, debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede decidir mantenerle en estrecha observación o cambiarle el medicamento.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta una reacción alérgica grave que le provoca dificultad para respirar o mareo.

Los efectos adversos se detallan a continuación, agrupados según la frecuencia en que se presentan.

Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- El sangrado puede ser por la nariz, en el estómago o intestino, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución del número de glóbulos rojos de la sangre
- Dolor en el ombligo o dolor del estómago
- Indigestión
- Deposiciones frecuentes o movimientos intestinales líquidos
- Sentir ganas de vomitar

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Sangrado
- El sangrado puede ser de hemorroides, en el recto, o en el cerebro.
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia de los glóbulos rojos)
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Vómitos
- Dificultad para tragar
- Anomalías en las pruebas de función hepática

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- El sangrado puede ser en una articulación, en el lugar de una incisión quirúrgica, en una herida, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojo oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Disminución de la proporción de glóbulos rojos en la sangre
- Aumento de enzimas hepáticos
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Dificultad para respirar o respiración sibilante

En un ensayo clínico, el índice de ataques al corazón con Pradaxa fue numéricamente superior que con warfarina. La incidencia global fue baja.

Tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que estos coágulos de sangre no vuelvan a aparecer en las venas de sus piernas y/o pulmones

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- El sangrado puede ser por la nariz, del estómago o intestino, del recto, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Indigestión

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Sangrado
- El sangrado puede ser en una articulación o en una herida
- El sangrado puede ser de hemorroides
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Sentir ganas de vomitar
- Vómitos
- Dolor en el ombligo o dolor del estómago
- Deposiciones frecuentes o movimientos intestinales líquidos
- Anomalías en las pruebas de función hepática
- Aumento de enzimas hepáticos

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- El sangrado puede ser en el lugar de una incisión quirúrgica, o en el lugar de entrada de una inyección, o en el lugar de entrada de un catéter en una vena o desde el cerebro
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojo oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Dificultad para tragar
- Disminución de la proporción de glóbulos rojos en la sangre

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

En el programa de ensayos clínicos, el índice de ataques al corazón con Pradaxa fue superior que con warfarina. La incidencia global fue baja. No se observó ningún desequilibrio en el índice de ataques al corazón en pacientes tratados con dabigatrán en comparación con pacientes tratados con placebo.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Pradaxa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje, blíster o frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No ponga las cápsulas en pastilleros u organizadores de pastillas, a menos que las cápsulas se puedan mantener en el embalaje original.

Frasco: Una vez abierto, el medicamento debe utilizarse en los 4 meses siguientes. Mantener el frasco herméticamente cerrado. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No ponga las cápsulas en pastilleros u organizadores de pastillas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Pradaxa

- El principio activo es dabigatrán, administrado en forma de 150 mg de dabigatrán etexilato en forma de mesilato.

- Los demás componentes son ácido tartárico, goma arábiga, hipromelosa, dimeticona 350, talco e hidroxipropilcelulosa.

- La cubierta de la cápsula contiene carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio, carmín de índigo, amarillo anaranjado (E110) e hipromelosa.

- La tinta de impresión negra contiene shellac, óxido de hierro negro e hidróxido de potasio.

Aspecto de Pradaxa y contenido del envase

Pradaxa 150 mg son cápsulas duras con una tapa opaca de color azul claro y un cuerpo opaco de color crema. El logo de Boehringer Ingelheim está impreso en la tapa y el código “R150” en el cuerpo de la cápsula.

Pradaxa está disponible en envases que contienen 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, un envase múltiple conteniendo 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) o un envase múltiple conteniendo 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blísters unidosis de aluminio perforado. Además, Pradaxa está disponible en envases que contienen 60 x 1 cápsulas en blísters blancos unidosis de aluminio perforado.

Pradaxa 150 mg cápsulas duras está también disponible en frascos de polipropileno (plástico) con 60 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

y

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland
Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska
Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos : http://www.ema.europa.eu/

TARJETA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Pradaxa®
Dabigatrán etexilato

- Tenga esta tarjeta consigo en todo momento
- Asegúrese de utilizar la última versión

[xxxx 201x]
[logo Boehringer Ingelheim]

Estimado paciente

Su médico le ha recetado Pradaxa® (dabigatrán etexilato). Con el fin de utilizar Pradaxa® de forma eficaz y segura, por favor tenga en cuenta la información contenida en esta tarjeta.
Esta tarjeta contiene información importante sobre su tratamiento. Por favor, llévela siempre consigo e informe a los profesionales sanitarios de que está tomando Pradaxa®.

[logo Pradaxa]

Información de Pradaxa® para los Pacientes

- Mientras esté en tratamiento con Pradaxa®, siga las instrucciones de su médico.
- Pradaxa® hace que la sangre sea menos "viscosa", previene la formación de coágulos y reduce el riesgo de sufrir un ictus u otras complicaciones.
- Sin embargo, esto podría aumentar el riesgo de sangrado.
- En caso de un episodio de sangrado que no cese espontáneamente, informe inmediatamente a su médico.
- En caso de sangrado, póngase en contacto con su médico antes de dejar de tomar Pradaxa®.
- Si durante el tratamiento se cae o lesiona, especialmente si se golpea la cabeza, solicite asistencia médica urgente. Puede necesitar que un médico le examine, ya que puede tener un mayor riesgo de sangrado.
- Los signos y síntomas de los episodios de sangrado pueden ser hematomas en la piel, heces negras, sangre en la orina, sangrado por la nariz, etc.
- Si se debe someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos, informe al médico que le atienda de que está tomando Pradaxa® antes de la intervención.
- No deje de tomar Pradaxa® sin consultar a su médico.
- Tome Pradaxa® regularmente según lo indicado y no olvide ninguna dosis.
- Informe a su médico sobre todos los medicamentos que está tomando actualmente.
- Pradaxa® puede tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la liberación en el estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para tomar sólo su contenido, ya que ello puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Información de Pradaxa® para los Profesionales Sanitarios

- Pradaxa® es un anticoagulante oral que actúa por inhibición directa de la trombina.
- En caso de cirugía o de otros procedimientos invasivos, Pradaxa® se debe suspender previamente (para más detalles, ver la Ficha Técnica).
- En caso de episodios de sangrado grave, se debe suspender Pradaxa inmediatamente.
- Puesto que Pradaxa® se elimina preferentemente por el riñón, se debe mantener una diuresis adecuada. Pradaxa® es dializable.
- Está disponible un agente de reversión específico (Praxbind®) (para más detalles y más recomendaciones para revertir el efecto anticoagulante de Pradaxa®, ver la Ficha Técnica de Pradaxa® y de Praxbind®).

Complete esta sección o pida a su médico que lo haga.

Información del Paciente

_____
Nombre del paciente

_____
Fecha de nacimiento

_____
Indicación para la anticoagulación

_____
Posología Pradaxa®