

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).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas con la tapa opaca de color blanco y el cuerpo opaco de color blanco, 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

Las dosis recomendadas de Pradaxa y la duración del tratamiento para la prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica se muestran en la tabla 1.

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

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

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

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

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con Pradaxa

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

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

Dosis olvidada

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

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

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con 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:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 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).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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), se recomienda una reducción de la dosis (ver tabla 1 anterior y 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

Debe reducirse la dosis tal como se indica en la tabla 1 (ver también 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 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

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

Peso

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

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

Población pediátrica

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.

Forma de administración

Pradaxa se administra por vía oral.

Las cápsulas pueden 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)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol 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

Riesgo hemorrágico

Pradaxa debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con Pradaxa. 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).

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

Factores de riesgo

La tabla 2 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Tabla 2 Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr)• Inhibidores potentes de la gp-P (ver secciones 4.3 y 4.5)• Medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor; ver sección 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel• AINES• ISRSs o ISRSNs• Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none">• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos• Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas• Biopsia reciente, trauma mayor• Endocarditis bacteriana• Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

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

Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico

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

Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo 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.

Monitorización clínica estrecha

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 2 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar Pradaxa simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.5).

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado en pacientes tratados de forma concomitante con AINE (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

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

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia y puede considerarse el uso del agente de reversión específico Praxbind (idarucizumab) (ver sección 4.9 Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas).

Reducción de la dosis

Se recomienda una reducción de la dosis tal como se indica en la sección 4.2.

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI.

Parámetros analíticos de la coagulación

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

El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1). La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR.

La tabla 3 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 3 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

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 límite superior de la normalidad (LSN), de acuerdo con el intervalo de referencia local.

Cirugía e intervenciones

Los pacientes tratados con Pradaxa 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 Pradaxa.

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 Pradaxa. 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 Pradaxa. 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.

La tabla 4 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Tabla 4 Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender Pradaxa 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 Pradaxa. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural.

Fase postoperatoria

Pradaxa 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 Pradaxa 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.

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 tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Interacción con inductores de la gp-P

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

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con transportadores

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 5) 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. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

Tabla 5 Interacciones con transportadores

<i>Inhibidores de la gp-P</i>	
<i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol aumentó los valores totales del AUC _{0-∞} y la C _{máx} de dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.
Dronedarona	Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del AUC _{0-∞} y la C _{máx} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	De acuerdo a los resultados <i>in vitro</i> , puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
Tacrolimus	Se ha observado que, <i>in vitro</i> , tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibitor 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.
<i>Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)</i>	
Verapamilo	<p>Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{máx} 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).</p> <p>La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{máx} de 2,8 veces y del AUC de 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{máx} de 1,9 veces y del AUC de 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{máx} de 1,6 veces y del AUC de 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{máx} de 1,1 veces y del AUC de 1,2 veces). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.</p>
Amiodarona	Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C _{máx} de dabigatrán aumentaron en 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4).

Quinidina	Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).
Claritromicina	Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento de 1,19 veces en el AUC y de 1,15 veces en la $C_{máx}$.
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 $C_{máx}$ de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{máx}$ 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 $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga. La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.
Posaconazol	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.
<u>Inductores de la gp-P</u>	
<i>Debe evitarse el uso concomitante.</i>	
P. ej., rifampicina, hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoína	Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. 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 el día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.

<i>Inhibidores de la proteasa como ritonavir</i>	
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
P. ej., ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa.
<i>Sustrato de la gp-P</i>	
Digoxina	En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se 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, rivaroxaban u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver sección 4.4).

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

Tabla 6 Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

AINE	Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.
Clopidogrel	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 $C_{máx,ss}$ 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 monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).
AAS	La coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente 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 pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán

	etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.
--	---

Otras interacciones

Tabla 7 Otras interacciones

<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)</i>	
ISRS, ISRSN	Los ISRS y los ISRSN aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento de un ensayo clínico de fase III que comparaba dabigatrán con warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY).
<i>Sustancias que influyen en el pH gástrico</i>	
Pantoprazol	Al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del AUC de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. Pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró 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.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Pradaxa 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 ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, 6.684 pacientes fueron tratados con 150 mg o 220 mg diarios de Pradaxa.

Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose 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 8 muestra las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 8 Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Disminución de hemoglobina	Frecuente
Anemia	Poco frecuente
Disminución de hematocrito	Poco frecuente
Trombocitopenia	Rara
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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de sangrado

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de Pradaxa puede asociarse a un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y la intensidad (incluido un desenlace mortal) varían en función de la localización y del grado o extensión del sangrado y/o anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej., gastrointestinal, genitourinaria) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Pradaxa en comparación con el tratamiento con AVK. Por tanto, además de una monitorización clínica adecuada, es útil realizar análisis clínicos de hemoglobina/hematocrito para detectar un sangrado oculto. El riesgo de sangrados puede ser mayor en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos que presentan insuficiencia renal moderada y/o que están recibiendo un tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia o inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable, disnea y *shock* inexplicable.

Se han notificado con Pradaxa complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión. Por consiguiente, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento anticoagulante. Se dispone de un agente de reversión específico para dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable (ver sección 4.9).

La tabla 9 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 9 Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado

	Pradaxa 150 mg N (%)	Pradaxa 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)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Las dosis de Pradaxa 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. Dado que dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento con Pradaxa y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ver ficha técnica completa.

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

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 unidos de aluminio perforados.

Envase de cartón que contiene 6 tiras de blíster (60 x 1) en blísters blancos unidos 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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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: 08 de enero de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

9 de Mayo de 2019

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

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida. “Cupón Precinto Diferenciado (con Visado de Inspección)”.

12. PRESENTACIONES Y PRECIO

Pradaxa 75 mg cápsulas duras, 10 cápsulas duras PVPIVA: 15,14 € 30 cápsulas PVPIVA: 45,43 €
60 cápsulas PVPIVA: 90,86 €

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).

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 azul claro, 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 \geq 75 años; insuficiencia cardíaca (\geq 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

Las dosis recomendadas de Pradaxa y la duración del tratamiento para la prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica se muestran en la tabla 1.

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

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

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

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

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con Pradaxa

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

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

Dosis olvidada

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

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

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con 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:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 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).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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) se recomienda una reducción de la dosis (ver tabla 1 anterior y 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

Debe reducirse la dosis tal como se indica en la tabla 1 (ver también 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 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

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

Peso

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

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

Población pediátrica

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.

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

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

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

	Recomendación posológica
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)	300 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día
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)	300 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días
<u>Reducción recomendada de la dosis</u>	
Pacientes de 80 años de edad o mayores	dosis diaria de 220 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día
Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante	
<u>Se debe considerar la reducción de la dosis</u>	
Pacientes entre 75-80 años	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 con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min)	
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 no tolerabilidad a Pradaxa, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular o para TVP/EP.

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con Pradaxa

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

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

Duración del uso

La duración del uso de Pradaxa en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestra en la tabla 3.

Tabla 3 Duración del uso para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

Indicación	Duración del uso
Prevención del ictus en fibrilación auricular	El tratamiento debe continuarse a largo plazo.
TVP/EP	La duración del tratamiento 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 EP.

Dosis olvidada

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

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

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral:

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

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 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:

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

Puesto que Pradaxa puede afectar al Índice Internacional Normalizado (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 Pradaxa tan pronto como el INR sea $< 2,0$.

Cardioversión (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes pueden continuar con Pradaxa mientras están siendo cardiovertidos.

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

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

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

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con colocación de endoprótesis vascular se pueden tratar con Pradaxa en combinación con antiagregantes plaquetarios tras alcanzar la hemostasia (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con riesgo de hemorragia

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 (ver tabla 2 anterior). 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 reducida 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 una reducción de la dosis debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (ver tabla 2 anterior y sección 4.4).

Insuficiencia renal

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

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

Se recomiendan reducciones de la dosis en pacientes que reciben concomitantemente verapamilo (ver tabla 2 anterior y secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso

El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal <50 kg (ver sección 4.4).

Sexo

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

Población pediátrica

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

Para la indicación de 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.

Forma de administración

Pradaxa se administra por vía oral.

Las cápsulas pueden 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)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol 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

Riesgo hemorrágico

Pradaxa debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con Pradaxa. 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).

En ensayos clínicos, Pradaxa se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave. Se observó un aumento del riesgo en las personas de edad avanzada (≥ 75 años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (ver también tabla 4) son medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico.

Factores de riesgo

La tabla 4 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Tabla 4 Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Inhibidores potentes de la gp-P (ver secciones 4.3 y 4.5) • Medicación concomitante con inhibidores de leves o moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor, ver sección 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel • AINES • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

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

Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico

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

Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo 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.

Monitorización clínica estrecha

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 4 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar Pradaxa simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.5).

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado en pacientes tratados de forma concomitante con AINE (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

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

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia y puede considerarse el uso del agente de reversión específico Praxbind (idarucizumab) (ver sección 4.9 Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas).

Reducción de la dosis

Se debe considerar o se recomienda una reducción de la dosis tal como se indica en la sección 4.2.

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI.

Parámetros analíticos de la coagulación

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

El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1). La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR.

La tabla 5 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 5 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 primaria del tromboembolismo venoso en 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

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 límite superior de la normalidad (LSN), de acuerdo con el intervalo de referencia local.

Cirugía e intervenciones

Los pacientes tratados con Pradaxa 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 Pradaxa.

Los pacientes pueden continuar con Pradaxa mientras están siendo cardiovertidos. No se dispone de datos sobre el tratamiento con Pradaxa 110 mg dos veces al día en pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular (ver sección 4.2).

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 Pradaxa. 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 Pradaxa. 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.

La tabla 6 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Tabla 6 Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender Pradaxa 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 Pradaxa. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural.

Fase postoperatoria

El tratamiento con Pradaxa se debe reanudar o iniciar 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 Pradaxa 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.

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 tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Interacción con inductores de la gp-P

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

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

Infarto de miocardio (IM)

En el estudio de fase III RE-LY (prevención del ictus en fibrilación auricular, ver sección 5.1), el índice global de 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.

En los tres estudios de fase III de TVP/EP 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con transportadores

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 7) 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. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

Tabla 7 Interacciones con transportadores

<u>Inhibidores de la gp-P</u>	
<i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol aumentó los valores totales del AUC _{0-∞} y la C _{máx} de dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.
Dronedarona	Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del AUC _{0-∞} y la C _{máx} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	De acuerdo a los resultados <i>in vitro</i> , puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
Tacrolimus	Se ha observado que, <i>in vitro</i> , tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibitor 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.
<i>Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)</i>	
Verapamilo	<p>Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{máx} 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).</p> <p>La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{máx} de 2,8 veces y del AUC de 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{máx} de 1,9 veces y del AUC de 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{máx} de 1,6 veces y del AUC de 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{máx} de 1,1 veces y del AUC de 1,2 veces). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.</p>
Amiodarona	Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C _{máx} de dabigatrán aumentaron en 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4).

Quinidina	Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).
Claritromicina	Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento de 1,19 veces en el AUC y de 1,15 veces en la $C_{m\acute{a}x}$.
Ticagrelor	<p>Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC, respectivamente.</p> <p>La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.</p>
Posaconazol	Posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando Pradaxa se administra simultáneamente con posaconazol.
<u>Inductores de la gp-P</u>	
<i>Debe evitarse el uso concomitante.</i>	
P. ej., rifampicina, hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoína	<p>Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.</p> <p>La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia el día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.</p>

<i>Inhibidores de la proteasa como ritonavir</i>	
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
P. ej., ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa.
<i>Sustrato de la gp-P</i>	
Digoxina	En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se 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, rivaroxaban u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver sección 4.4).

A partir de los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1), se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta 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). Además, el uso concomitante de los antiagregantes, AAS o clopidogrel duplicó aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina (ver sección 4.4).

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

Tabla 8 Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

AINE	Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.
Clopidogrel	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 $C_{m\acute{a}x,ss}$ 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 monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).
AAS	La coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad antiFXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

Otras interacciones**Tabla 9 Otras interacciones**

<i><u>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)</u></i>	
ISRS, ISRSN	Los ISRS y los ISRSN aumentaron el riesgo de sangrado en el estudio RE-LY en todos los grupos de tratamiento.
<i><u>Sustancias que influyen en el pH gástrico</u></i>	
Pantoprazol	Al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del AUC de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. Pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró 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.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Pradaxa 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

La seguridad de Pradaxa se ha evaluado en diez estudios de fase III en los que se incluyó a 23.393 pacientes expuestos a Pradaxa (ver tabla 10).

Tabla 10 Número de pacientes estudiados, dosis diaria máxima en estudios de fase III

Indicación	Número de pacientes tratados con Pradaxa	Dosis diaria máxima
Prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica	6.684	220 mg
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	6.059 5.983	300 mg 220 mg
Tratamiento de TVP/EP (RE-COVER, RE-COVER II)	2.553	300 mg
Prevención de TVP/EP (RE-MEDY, RE-SONATE)	2.114	300 mg

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.

Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose 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 12-16 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 11 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios de prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, el estudio 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 11 Reacciones adversas

	Frecuencia		
Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	Prevención primaria de TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	Tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Disminución de 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	-	-

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de sangrado

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de Pradaxa puede asociarse a un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y la intensidad (incluido un desenlace mortal) varían en función de la localización y del grado o extensión del sangrado y/o anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej., gastrointestinal, genitourinaria) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Pradaxa en comparación con el tratamiento con AVK. Por tanto, además de una monitorización clínica adecuada, es útil realizar análisis clínicos de hemoglobina/hematocrito para detectar un sangrado

oculto. El riesgo de sangrados puede ser mayor en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos que presentan insuficiencia renal moderada y/o que están recibiendo un tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia o inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable, disnea y *shock* inexplicable.

Se han notificado con Pradaxa complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión. Por consiguiente, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento anticoagulante. Se dispone de un agente de reversión específico para el dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable (ver sección 4.9).

Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica

La tabla 12 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 12 Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado

	Pradaxa 150 mg una vez al día N (%)	Pradaxa 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)

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

La tabla 13 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 13 Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

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

Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de Pradaxa 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 Pradaxa tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de Pradaxa 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 Pradaxa 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 medicamentos concomitantes como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que ciertos subgrupos de pacientes tienen un riesgo más alto de sangrado mayor cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado para dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con Pradaxa.

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 14 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotaes 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 14 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)

	Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa. Se incluyen todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina excepto aquellos que se produjeron durante el período de solapamiento entre la warfarina y el tratamiento parenteral.

La tabla 15 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 Pradaxa en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Tabla 15 Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

	Pradaxa 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 tabla 16 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 Pradaxa.

Tabla 16 Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

	Pradaxa 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	2 (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.

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 ($\pm 10\%$) 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 ($\pm 10\%$) 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-tratamiento >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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Las dosis de Pradaxa 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. Dado que dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento con Pradaxa y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para 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 factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ver ficha técnica completa.

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 índigo (E 132)
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 unidos de aluminio perforados.

Envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) en blísters unidos de aluminio perforados.

Envase múltiple que contiene 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blísters unidos de aluminio perforados.

Envase de cartón que contiene 6 tiras de blíster (60 x 1) en blísters blancos unidos 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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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: 08 de enero de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

9 de Mayo de 2019

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

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida. “Cupón Precinto Diferenciado (con Visado de Inspección)”.

La indicación de 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, no está reembolsada por el SNS.

12. PRESENTACIONES Y PRECIO

PVP IVA: Pradaxa 110 mg/10 cápsulas duras 15,14 € PVP IVA: Pradaxa 110 mg/30 cápsulas duras 45,43 € PVP IVA: Pradaxa 110 mg/60 cápsulas duras 90,86 €

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).

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 blanco, 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 \geq 75 años; insuficiencia cardíaca (\geq 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 y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Tratamiento de la 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)

Las dosis recomendadas de Pradaxa en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Recomendaciones posológicas para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

	Recomendación posológica
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)	300 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día
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)	300 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días
<u>Reducción recomendada de la dosis</u>	
Pacientes de 80 años de edad o mayores	dosis diaria de 220 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día
Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante	
<u>Se debe considerar la reducción de la dosis</u>	
Pacientes entre 75-80 años	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 con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min)	
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 no tolerabilidad a Pradaxa, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular o para TVP/EP.

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con Pradaxa

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

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

Duración del uso

La duración del uso de Pradaxa en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Duración del uso para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

Indicación	Duración del uso
Prevención del ictus en fibrilación auricular	El tratamiento debe continuarse a largo plazo.
TVP/EP	La duración del tratamiento 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 EP.

Dosis olvidada

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

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

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral:

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

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 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:

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

Puesto que Pradaxa puede afectar al Índice Internacional Normalizado (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 Pradaxa tan pronto como el INR sea $< 2,0$.

Cardioversión (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes pueden continuar con Pradaxa mientras están siendo cardiovertidos.

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

Puede realizarse la ablación con catéter en pacientes que estén recibiendo tratamiento con Pradaxa 150 mg dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con Pradaxa (ver sección 5.1).

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

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con colocación de endoprótesis vascular se pueden tratar con Pradaxa en combinación con antiagregantes plaquetarios tras alcanzar la hemostasia (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Para las modificaciones de la dosis en esta población, ver tabla 1 anterior.

Pacientes con riesgo de hemorragia

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 (ver tabla 1 anterior). 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 reducida 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 una reducción de la dosis debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (ver tabla 1 anterior y sección 4.4).

Insuficiencia renal

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 ($ACr 50 \leq 80$ ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada ($ACr 30 \leq 50$ 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

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

Se recomiendan reducciones de la dosis en pacientes que reciben concomitantemente verapamilo (ver tabla 1 anterior y secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso

El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal < 50 kg (ver sección 4.4).

Sexo

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

Población pediátrica

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

Para la indicación de 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.

Forma de administración

Pradaxa se administra por vía oral.

Las cápsulas pueden 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)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol 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

Riesgo hemorrágico

Pradaxa debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con Pradaxa. 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).

En ensayos clínicos, Pradaxa se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave. Se observó un aumento del riesgo en las personas de edad avanzada (≥ 75 años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (ver también tabla 3) son medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico.

Factores de riesgo

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

Tabla 3 Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Inhibidores potentes de la gp-P (ver secciones 4.3 y 4.5) • Medicación concomitante con inhibidores de leves o moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor, ver sección 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel • AINES • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

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

Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico

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

Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo 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.

Monitorización clínica estrecha

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 3 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar Pradaxa simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.5).

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado en pacientes tratados de forma concomitante con AINE (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

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

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia y puede considerarse el uso del agente de reversión específico Praxbind (idarucizumab) (ver sección 4.9 Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas).

Reducción de la dosis

Se debe considerar o se recomienda una reducción de la dosis tal como se indica en la sección 4.2.

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI.

Parámetros analíticos de la coagulación

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

El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1). La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR.

La tabla 4 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 4 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

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 límite superior de la normalidad (LSN), de acuerdo con el intervalo de referencia local.

Cirugía e intervenciones

Los pacientes tratados con Pradaxa 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 Pradaxa.

Los pacientes pueden continuar con Pradaxa mientras están siendo cardiovertidos. No es necesario interrumpir el tratamiento con Pradaxa (150 mg dos veces al día) en pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular (ver sección 4.2).

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 Pradaxa. 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 Pradaxa. 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.

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

Tabla 5 Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender Pradaxa 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 Pradaxa. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural.

Fase postoperatoria

El tratamiento con Pradaxa se debe reanudar o iniciar 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 Pradaxa disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución.

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 tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Interacción con inductores de la gp-P

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

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

Infarto de miocardio (IM)

En el estudio de fase III RE-LY (prevención del ictus en fibrilación auricular, ver sección 5.1), el índice global de 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.

En los tres estudios de fase III de TVP/EP 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con transportadores

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 6) 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. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

Tabla 6 Interacciones con transportadores

<u>Inhibidores de la gp-P</u>	
<i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol aumentó los valores totales del AUC _{0-∞} y la C _{máx} de dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.
Dronedarona	Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del AUC _{0-∞} y la C _{máx} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	De acuerdo a los resultados <i>in vitro</i> , puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
Tacrolimus	Se ha observado que, <i>in vitro</i> , tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibitor 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.
<i>Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)</i>	
Verapamilo	<p>Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{máx} 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).</p> <p>La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{máx} de 2,8 veces y del AUC de 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{máx} de 1,9 veces y del AUC de 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{máx} de 1,6 veces y del AUC de 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{máx} de 1,1 veces y del AUC de 1,2 veces). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.</p>
Amiodarona	Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C _{máx} de dabigatrán aumentaron en 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4).

Quinidina	Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).
Claritromicina	Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento de 1,19 veces en el AUC y de 1,15 veces en la $C_{m\acute{a}x}$.
Ticagrelor	<p>Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC, respectivamente.</p> <p>La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.</p>
Posaconazol	Posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando Pradaxa se administra simultáneamente con posaconazol.
<u>Inductores de la gp-P</u>	
<i>Debe evitarse el uso concomitante.</i>	
P. ej., rifampicina, hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoína	<p>Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.</p> <p>La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia el día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.</p>

<i>Inhibidores de la proteasa como ritonavir</i>	
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
P. ej., ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa.
<i>Sustrato de la gp-P</i>	
Digoxina	En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se 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, rivaroxaban u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver sección 4.4).

A partir de los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1), se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta 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). Además, el uso concomitante de los antiagregantes, AAS o clopidogrel duplicó aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina (ver sección 4.4)

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

Tabla 7 Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

AINE	Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.
Clopidogrel	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 $C_{m\acute{a}x,ss}$ 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 monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).
AAS	La coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
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 antiFXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

Otras interacciones**Tabla 8 Otras interacciones**

<i><u>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)</u></i>	
ISRS, ISRSN	Los ISRS y los ISRSN aumentaron el riesgo de sangrado en el estudio RE-LY en todos los grupos de tratamiento.
<i><u>Sustancias que influyen en el pH gástrico</u></i>	
Pantoprazol	Al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del AUC de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. Pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró 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.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico de dabigatrán etexilato y dabigatrán

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 tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Pradaxa 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 embrionofetal 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

La seguridad de Pradaxa se ha evaluado en un estudio pivotal para investigar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, en dos ensayos del tratamiento de la TVP/EP con control activo y en un ensayo de prevención de la TVP/EP con control activo. En estos cuatro ensayos de fase III, 16.709 pacientes fueron expuestos a Pradaxa (ver tabla 9).

Tabla 9 Número de pacientes estudiados, dosis diaria máxima en estudios de fase III

Indicación	Número de pacientes tratados con Pradaxa	Dosis diaria máxima
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	6.059 5.983	300 mg 220 mg
Tratamiento de TVP/EP (RE-COVER, RE-COVER II)	2.553	300 mg
Prevención de TVP/EP (RE-MEDY, RE-SONATE)	2.114	300 mg

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.

Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose 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, 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 11-14 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 10 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 10 Reacciones adversas

	Frecuencia	
Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	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	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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de sangrado

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de Pradaxa puede asociarse a un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y la intensidad (incluido un desenlace mortal) varían en función de la localización y del grado o extensión del sangrado y/o anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej., gastrointestinal, genitourinaria) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Pradaxa en comparación con el tratamiento con AVK. Por tanto, además de una monitorización clínica adecuada, es útil realizar análisis clínicos de hemoglobina/hematocrito para detectar un sangrado oculto. El riesgo de sangrados puede ser mayor en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos que presentan insuficiencia renal moderada y/o que están recibiendo un tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia o inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable, disnea y *shock* inexplicable.

Se han notificado con Pradaxa complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión. Por consiguiente, debe considerarse la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento anticoagulante. Se dispone de un agente de reversión específico para dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable (ver sección 4.9).

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 11 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 11 Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

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

Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de Pradaxa 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 Pradaxa tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de Pradaxa 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 Pradaxa 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 concomitante de medicamentos 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 Pradaxa.

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 12 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotaes 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 12 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)

	Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa. Se incluyen todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina excepto aquellos que se produjeron durante el período de solapamiento entre la warfarina y el tratamiento parenteral.

La tabla 13 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 Pradaxa en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Tabla 13 Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

	Pradaxa 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 tabla 14 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 Pradaxa.

Tabla 14 Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

	Pradaxa 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	2 (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.

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 ($\pm 10\%$) 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 ($\pm 10\%$) 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-tratamiento >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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Las dosis de Pradaxa 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. Dado que dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento con Pradaxa y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ver ficha técnica completa.

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 índigo (E 132)
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 unidos de aluminio perforados.

Envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) en blísters unidos de aluminio perforados.

Envase múltiple que contiene 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blísters unidos de aluminio perforados.

Envase de cartón que contiene 6 tiras de blíster (60 x 1) en blísters blancos unidos 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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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: 18 de marzo de 2008
Fecha de la última renovación: 08 de enero de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

9 de Mayo de 2019

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

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida. “Cupón Precinto Diferenciado (con Visado de Inspección)”.

La indicación de 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, no está reembolsada por el SNS.

12. PRESENTACIONES Y PRECIO

Pradaxa 150 mg/60 cápsulas duras: PVP IVA: 90,86 €