

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 75 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 75 mg de dabigatrán etexilato.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura (cápsula).

Cápsula de tamaño “2” (aprox. 18 × 6 mm) con tapa opaca de color blanco con “MD” impreso y cuerpo opaco de color blanco con “75” impreso en tinta negra, que contiene una mezcla de pellets de color blanco a amarillo claro y granulado de color amarillo claro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

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

Para las formas farmacéuticas apropiadas según la edad, ver sección 4.2.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

Dabigatran etexilato Accord cápsulas duras se puede usar en adultos y pacientes pediátricos de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras. Puede ser que otras formas farmacéuticas sean más apropiadas para administrar a esta población, como granulado recubierto, que se puede utilizar en niños menores de 12 años en cuanto sean capaces de tragar alimentos blandos.

Al cambiar entre las formulaciones puede ser necesario modificar la dosis prescrita. Se debe prescribir la dosis indicada en la tabla de posología pertinente de la formulación conforme al peso y la edad del niño.

#### **Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica**

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

**Tabla 1 Recomendaciones posológicas y duración del tratamiento para la prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica**

|  | Inicio del tratamiento el día de la intervención quirúrgica 1-4 horas después de la finalización de la intervención | Inicio de la dosis de mantenimiento el primer día después de la intervención quirúrgica | Duración de la dosis de mantenimiento                                   |
|--|---|---|---|
| Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada                                      | una única cápsula de 110 mg de dabigatrán etexilato   | 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg    | 10 días   |
| Pacientes tras una artroplastia de cadera programada                                       |   |   | 28-35 días  |
| <b><u>Reducción posológica recomendada</u></b>   |   |   |   |
| Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (ACr) 30-50 ml/min) | una única cápsula de 75 mg de dabigatrán etexilato  | 150 mg de dabigatrán etexilato una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 75 mg     | 10 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 dabigatrán etexilato

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

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

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

#### Dosis olvidada

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

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

#### Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

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

#### Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

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

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

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

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

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

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

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

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

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Peso*

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

##### *Sexo*

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

##### *Población pediátrica*

El uso de dabigatrán etexilato en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla programadas no es relevante.

#### Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

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

El **dabigatrán etexilato en cápsulas se debe tomar dos veces al día**, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de administración debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada de dabigatrán etexilato en cápsulas se basa en el peso y la edad del paciente, tal como se muestra en la tabla 2. La dosis se debe ajustar en función del peso y la edad durante el tratamiento.

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

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

| Combinaciones de peso/edad |              | Dosis única<br>en mg | Dosis total diaria<br>en mg |
|----------------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|
| Peso en kg                 | Edad en años |                      |                             |
| 11 a < 13                  | 8 a < 9      | 75                   | 150                         |
| 13 a < 16                  | 8 a < 11     | 110                  | 220                         |
| 16 a < 21                  | 8 a < 14     | 110                  | 220                         |
| 21 a < 26                  | 8 a < 16     | 150                  | 300                         |
| 26 a < 31                  | 8 a < 18     | 150                  | 300                         |
| 31 a < 41                  | 8 a < 18     | 185                  | 370                         |
| 41 a < 51                  | 8 a < 18     | 220                  | 440                         |
| 51 a < 61                  | 8 a < 18     | 260                  | 520                         |
| 61 a < 71                  | 8 a < 18     | 300                  | 600                         |
| 71 a < 81                  | 8 a < 18     | 300                  | 600                         |
| ➤ 81                       | 10 a < 18    | 300                  | 600                         |

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

- 300 mg: dos cápsulas de 150 mg o cuatro cápsulas de 75 mg
- 260 mg: una cápsula de 110 mg más una cápsula de 150 mg o una cápsula de 110 mg más dos cápsulas de 75 mg
- 220 mg: dos cápsulas de 110 mg
- 185 mg: una cápsula de 75 mg más una cápsula de 110 mg
- 150 mg: una cápsula de 150 mg o dos cápsulas de 75 mg

#### Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento se debe calcular la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz (el método utilizado para evaluar la creatinina debe comprobarse con un laboratorio local).

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes pediátricos con una TFGe <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> está contraindicado (ver sección 4.3).

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

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

#### Duración del uso

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

#### Dosis olvidada

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

Nunca se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

#### Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

El tratamiento con dabigatrán etexilato no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes o a sus cuidadores que se pongan en contacto con el médico responsable del tratamiento si el paciente presenta síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

#### Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

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

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

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

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

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de suspender el dabigatrán etexilato. Puesto que el dabigatrán etexilato puede afectar al Índice Internacional Normalizado (INR, por su sigla en inglés), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción del dabigatrán etexilato durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

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

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia renal grave ( $\text{ACr} < 30 \text{ ml/min}$ ) en pacientes adultos
- $\text{TFGe} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en pacientes pediátricos
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la

heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.5)

- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Riesgo hemorrágico

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

Para pacientes adultos en situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico idarucizumab. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. En pacientes adultos, otras opciones posibles son sangre entera fresca o plasma fresco congelado, concentrados de factores de la coagulación (activados o no activados), factor VIIa recombinante o concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

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

##### Factores de riesgo

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

**Tabla 3: Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia**

|  | Factor de riesgo  |
|--|---|
| 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"> <li>• Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (30-50 ml/min ACr)</li> <li>• Inhibidores potentes de la gp-P (ver las secciones 4.3 y 4.5)</li> <li>• Medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor; ver sección 4.5)</li> </ul> <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo peso corporal (&lt; 50 kg) en pacientes adultos</li> </ul> |
| Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel</li> </ul>  |

|   |  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AINE</li> <li>• ISRS o ISRSN</li> <li>• Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia</li> </ul>   |
| Enfermedades/procedimientos con riesgos hemorrágicos especiales | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos</li> <li>• Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas</li> <li>• Biopsia reciente, traumatismo mayor</li> <li>• Endocarditis bacteriana</li> <li>• Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico</li> </ul> |

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

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

#### Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico

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

#### *Evaluación beneficio-riesgo*

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINE, antiagregantes, ISRS e ISRSN, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. El dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos de sangrado.

Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes pediátricos con factores de riesgo, incluidos pacientes con meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos (ver sección 5.1). En estos pacientes, el dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio previsto supera los riesgos de hemorragia.

#### *Monitorización clínica estrecha*

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

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

#### *Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato*

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

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

#### *Uso de inhibidores de la bomba de protones*

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI. En el caso de pacientes pediátricos, se deben seguir las recomendaciones recogidas en la información local del producto para los inhibidores de la bomba de protones.



#### *Parámetros analíticos de la coagulación*

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

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

La prueba del Índice Internacional Normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato y se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas del INR.

La tabla 4 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia. No se conocen los valores umbrales correspondientes para pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

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

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

#### Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

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

#### Cirugía e intervenciones

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

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

#### Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

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

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

#### Cirugía o intervenciones subagudas

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se

puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.

#### Cirugía programada

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

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

**Tabla 5: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos**

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

Las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos se resumen en la tabla 6.

**Tabla 6: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos**

| Función renal (TFGe en ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Suspender el dabigatrán antes de una cirugía programada |
|---|---|
| > 80  | 24 horas antes  |
| 50-80   | 2 días antes  |
| < 50  | No se ha estudiado a estos pacientes (ver sección 4.3). |

#### Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

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

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

#### Fase posoperatoria

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

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

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

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

#### Cirugía de fractura de cadera

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

#### Insuficiencia hepática

Se excluyó a los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 LSN de los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por tanto, no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

#### Interacción con inductores de la gp-P

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

#### Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

#### Pacientes con cáncer activo (TEV pediátrico)

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

#### Población pediátrica

Para algunos pacientes pediátricos muy específicos, p.ej., pacientes con enfermedad del intestino delgado en los que la absorción puede estar afectada, se debe considerar el uso de un anticoagulante con una vía de administración parenteral.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, lo que significa que está esencialmente “exento de sodio”.

### **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) cause un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando 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 las secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

**Tabla 7: Interacciones con transportadores**

|   |   |
|---|---|
| <i>Inhibidores de la gp-P</i>   |   |
| <i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>  |   |
| Ketoconazol   | El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC <sub>0-∞</sub> y la C <sub>max</sub> del dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.  |
| Dronedarona   | Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del AUC <sub>0-∞</sub> y la C <sub>max</sub> del dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.   |
| Itraconazol, ciclosporina   | De acuerdo a los resultados <i>in vitro</i> , puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.  |
| Glecaprevir/pibrentasvir  | Se ha demostrado que el uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición al dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.  |
| <i>No se recomienda el uso concomitante</i>   |   |
| Tacrolimus  | Se ha observado que, <i>in vitro</i> , el tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. El dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.  |
| <i>Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4)</i> |   |
| Verapamilo  | <p>Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C<sub>max</sub> y el AUC del dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver las secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>La mayor elevación en la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C<sub>max</sub> de aproximadamente 2,8 veces y del AUC de aproximadamente 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C<sub>max</sub> de aproximadamente 1,9 veces y del AUC de aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C<sub>max</sub> de aproximadamente 1,6 veces y del AUC de aproximadamente 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la C<sub>max</sub> de aproximadamente 1,1 veces y del AUC de aproximadamente 1,2 veces). La completa absorción del dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.</p> |
| Amiodarona  | Al administrar dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C <sub>max</sub> del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces,   |

|   |  |
|---|--|
|   | respectivamente. En base a la larga semivida de la amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver las secciones 4.2 y 4.4).  |
| Quinidina   | Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán se incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver las 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 aproximadamente 1,19 veces en el AUC y de aproximadamente 1,15 veces en la $C_{max}$ .  |
| 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 <math>C_{max}</math> del 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 al dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la <math>C_{max}</math> 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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> del dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del <math>AUC_{\tau,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> del dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar el ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el <math>AUC_{\tau,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> ajustadas del dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo.</p> |
| Posaconazol   | El posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.  |
| <u>Inductores de la gp-P</u>  |  |
| Debe evitarse el uso concomitante.  |  |
| P. ej.,<br>rifampicina,<br>hierba de San Juan<br>( <i>Hypericum perforatum</i> ),<br>carbamazepina<br>o fenitoína | <p>Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones 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, causando 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><u>Inhibidores de la proteasa como el ritonavir</u></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 dabigatrán etexilato.  |
| <i><u>Sustrato de la gp-P</u></i>  |   |
| Digoxina   | En un ensayo realizado en 24 sujetos sanos, al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición al dabigatrán. |

#### Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

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

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido o durante la ablación con catéter para 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 un ensayo clínico de fase III que comparó el dabigatrán con la warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY), los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.  |
| Clopidogrel | En hombres jóvenes sanos voluntarios, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto del dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto del clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,s}$ del 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 la 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 al dabigatrán fue ligeramente menor que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad antiFXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina. |

Otras interacciones**Tabla 9: Otras interacciones**

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

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

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

### Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

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

### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

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

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

El dabigatrán etexilato se ha evaluado en ensayos clínicos en un total de aproximadamente 64.000 pacientes, de los cuales aproximadamente 35.000 fueron tratados con dabigatrán etexilato.

En ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, 6.684 pacientes fueron tratados con 150 mg o 220 mg diarios de dabigatrán etexilato.

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 10 muestra las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por su sigla en inglés) 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**

| Sistema de clasificación de órganos / Término preferente      | Frecuencia             |
|---|------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>        |                        |
| Disminución de hemoglobina                                    | Frecuente              |
| Anemia  | Poco frecuente         |
| Disminución de hematocrito                                    | Poco frecuente         |
| Trombocitopenia   | Rara                   |
| Neutropenia   | Frecuencia no conocida |
| Agranulocitosis   | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                    |                        |
| Hipersensibilidad medicamentosa                               | Poco frecuente         |
| Reacción anafiláctica   | Rara                   |
| Angioedema  | Rara                   |
| Urticaria   | Rara                   |
| Exantema  | Rara                   |
| Prurito   | Rara                   |
| Broncoespasmo   | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        |                        |
| Hemorragia intracraneal                                       | Rara                   |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  |                        |
| Hematoma  | Poco frecuente         |
| Hemorragia de la herida                                       | Poco frecuente         |
| Hemorragia  | Rara                   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    |                        |
| Epistaxis   | Poco frecuente         |
| Hemoptisis  | Rara                   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          |                        |
| Hemorragia gastrointestinal                                   | Poco frecuente         |
| Hemorragia rectal   | Poco frecuente         |
| Hemorragia hemorroidal  | Poco frecuente         |
| Diarrea   | Poco frecuente         |
| Náuseas   | Poco frecuente         |
| Vómitos   | Poco frecuente         |
| Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica          | Rara                   |
| Gastroesofagitis  | Rara                   |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico                        | Rara                   |
| Dolor abdominal   | Rara                   |
| Dispepsia   | Rara                   |
| Disfagia  | Rara                   |
| <b>Trastornos hepato biliares</b>                             |                        |
| Función hepática anómala / Prueba de función hepática anómala | Frecuente              |

|  |                        |
|--|------------------------|
| Incremento de alanina aminotransferasa   | Poco frecuente         |
| Incremento de aspartato aminotransferasa   | Poco frecuente         |
| Incremento de las enzimas hepáticas  | Poco frecuente         |
| Hiperbilirrubinemia  | Poco frecuente         |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  |                        |
| Hemorragia de la piel  | Poco frecuente         |
| Alopecia   | Frecuencia no conocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                               |                        |
| Hemartrosis  | Poco frecuente         |
| Trastornos renales y urinarios   |                        |
| Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria                                      | Poco frecuente         |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                    |                        |
| Hemorragia en el punto de inyección  | Rara                   |
| Hemorragia en el punto de entrada del catéter  | Rara                   |
| Secreción sanguinolenta  | Rara                   |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |                        |
| Hemorragia traumática  | Poco frecuente         |
| Hematoma postintervención  | Poco frecuente         |
| Hemorragia postintervención  | Poco frecuente         |
| Secreción postintervención   | Poco frecuente         |
| Secreción de heridas   | Poco frecuente         |
| Hemorragia en el lugar de incisión   | Rara                   |
| Anemia postoperatoria  | Rara                   |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos   |                        |
| Drenaje de heridas   | Rara                   |
| Drenaje postintervención   | Rara                   |

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Reacciones de sangrado

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

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

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

**Tabla 11: Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado**

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

**Agranulocitosis y neutropenia**

Se han notificado agranulocitosis y neutropenia muy raras veces durante el uso posterior a la aprobación del dabigatrán etexilato. Debido a que las reacciones adversas se notifican en el marco de la vigilancia poscomercialización a partir de una población de tamaño incierto, no es posible determinar de forma fiable su frecuencia. La tasa de notificación estimada fue de 7 acontecimientos por 1 millón de pacientes-años para la agranulocitosis y de 5 acontecimientos por 1 millón de pacientes-años para la neutropenia.

**Población pediátrica**

La seguridad del dabigatrán etexilato en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos se estudió en dos ensayos de fase III (DIVERSITY y 1160.108). En total, se había tratado con dabigatrán etexilato a 328 pacientes pediátricos. Los pacientes recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación de dabigatrán etexilato apropiada para su edad.

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

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

**Tabla de reacciones adversas**

La tabla 12 muestra las reacciones adversas identificadas en los estudios en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 12: Reacciones adversas**

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

|  |                        |
|--|------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                               |                        |
| Hemartrosis  | Frecuencia no conocida |
| Trastornos renales y urinarios   |                        |
| Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria                                      | Poco frecuente         |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                    |                        |
| Hemorragia en el punto de inyección  | Frecuencia no conocida |
| Hemorragia en el punto de entrada del catéter  | Frecuencia no conocida |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |                        |
| Hemorragia traumática  | Poco frecuente         |
| Hemorragia en el lugar de incisión   | Frecuencia no conocida |

#### Reacciones de sangrado

En los dos ensayos de fase III en la indicación de tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, un total de 7 pacientes (2,1 %) experimentaron un episodio de sangrado mayor, 5 pacientes (1,5 %) un episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante y 75 pacientes (22,9 %) un episodio de sangrado menor. La frecuencia de los episodios de sangrado fue, en general, mayor en el grupo de mayor edad (entre 12 y < 18 años: 28,6 %) que en los grupos de menor edad (desde el nacimiento hasta < 2 años: 23,3 %; entre 2 y < 12 años: 16,2 %). Los episodios de sangrado mayor o grave, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

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

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

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

#### Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

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

Para pacientes adultos en situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico del dabigatrán. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no activados) o de factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos

medicamentos en revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba

de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle (para los límites de TTPa ver sección 4.4, tabla 4) está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

#### Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, fue 70,8 ng/ml, con un rango de 35,2-162 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán) fue de media 22,0 ng/ml, con un rango de 13,0-35,7 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

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

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

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Origen étnico

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

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

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

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

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

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

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

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

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 14.

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

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

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

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

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



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

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

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

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

*Población pediátrica*

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene dabigatrán etexilato en todos los grupos de la población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes que se han sometido a artroplastia total de cadera o de rodilla programada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

*Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos*

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

En total, se había aleatorizado a 267 pacientes. De ellos, 176 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato y 90 pacientes conforme al tratamiento habitual (1 paciente aleatorizado no fue tratado). 168 pacientes tenían entre 12 y menos de 18 años de edad, 64 pacientes entre 2 y menos de 12 años, y 35 pacientes tenían menos de 2 años.

De los 267 pacientes aleatorizados, 81 pacientes (45,8 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 38 pacientes (42,2 %) del grupo del tratamiento habitual cumplían los criterios de la variable principal combinada (resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de TEV

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

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

Se realizó un estudio de seguridad de fase III, multicéntrico, abierto, de cohortes prospectivas y con un solo grupo (1160.108) para evaluar la seguridad del dabigatrán etexilato para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requerían anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmado (durante al menos 3 meses) o tras completar el estudio DIVERSITY. Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación apropiada para la edad (cápsulas, granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato hasta la resolución del factor de riesgo clínico o hasta un máximo de 12 meses. Las variables principales del estudio incluían la recurrencia del TEV, episodios de sangrado mayor y menor y la mortalidad (global y relacionada con episodios trombóticos o tromboembólicos) a los 6 y 12 meses. Los acontecimientos relacionados con los criterios de valoración fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente sujeto a enmascaramiento.

En total, 214 pacientes entraron en el estudio; de ellos, 162 pacientes en el rango de edad 1 (entre 12 y menos de 18 años de edad), 43 pacientes en el rango de edad 2 (entre 2 y menos de 12 años de edad) y 9 pacientes en el rango de edad 3 (desde el nacimiento hasta menos de 2 años de edad). Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron un TEV recurrente confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento. Se notificaron episodios de sangrado confirmados por adjudicación durante el período de tratamiento en 48 pacientes (22,5 %) en los primeros 12 meses. La mayoría de los episodios de sangrado fueron menores. En 3 pacientes (1,4 %) se produjo un episodio de sangrado mayor confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. En 3 pacientes (1,4 %) se notificó un sangrado NMCR confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. No se produjo ninguna muerte durante el tratamiento. Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron síndrome posttrombótico (SPT) o un empeoramiento de un SPT en los primeros 12 meses.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

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

### Absorción

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

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

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

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

### Distribución

Se observó una baja unión del dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34-35 %). El volumen de distribución del dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada del dabigatrán.

### Biotransformación

El metabolismo y la excreción del dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radiactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada del dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 % y el 94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

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

### Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observó una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis. Como se muestra en la tabla 16, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

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

En un pequeño número de voluntarios adultos con insuficiencia renal grave (ACr 10-30 ml/min), la exposición (AUC) al dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida fue

aproximadamente 2 veces más prolongada que las observadas en una población sin insuficiencia renal (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

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

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

Además, se evaluó la exposición al dabigatrán (a las concentraciones mínima y máxima) en un estudio farmacocinético prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina [ACr] de 15-30 ml/min) que recibieron 75 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. Esta pauta posológica dio lugar a una media geométrica de la concentración mínima de 155 ng/ml (CV geométrico del 76,9 %) medida justo antes de la administración de la siguiente dosis y a una media geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico del 70,6 %) medida dos horas después de la administración de la última dosis.

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Peso corporal

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

#### Sexo

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

### Origen étnico

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

### Población pediátrica

La administración oral de dabigatrán etexilato conforme al algoritmo posológico definido en el protocolo dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en adultos con TVP / EP. De acuerdo con el análisis agrupado de los datos farmacocinéticos de los estudios DIVERSITY y 1160.108, la media geométrica de la exposición mínima observada fue de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml y 99,1 ng/ml en pacientes pediátricos con TEV de entre 0 y < 2 años de edad, entre 2 y < 12 años de edad y entre 12 y < 18 años de edad, respectivamente.

### Interacciones farmacocinéticas

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Wistar Han, la mortalidad se asoció a episodios de sangrado a exposiciones similares a las que se observó sangrado en animales adultos. En ratas adultas y jóvenes, la mortalidad se considera relacionada con la actividad farmacológica exagerada del dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y la manipulación. Los datos del estudio de toxicidad juvenil no indicaron un aumento de la sensibilidad a la toxicidad ni ninguna toxicidad específica de los animales jóvenes.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Ácido tartárico (E334)

Hipromelosa (E464)

Talco (E553b)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Croscarmelosa sódica (E468)

Estearato de magnesio (E572)

#### Cubierta de la cápsula

Dióxido de titanio (E171)

Hipromelosa (E464)

#### Tinta de impresión negra

Shellac (E904)

Propilenglicol (E1520)

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio (E525)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

Frasco: una vez abierto, 60 días.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE de 10, 30 y 60 cápsulas duras en un envase de cartón.

Blísteres unidos perforados de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE de 10 x 1, 30 x 1 y 60 x 1 cápsulas duras en un envase de cartón.

Frasco de polipropileno con cierre a prueba de niños con 60 cápsulas duras en un envase de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

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

EU/1/22/1665/001  
EU/1/22/1665/002  
EU/1/22/1665/003  
EU/1/22/1665/004  
EU/1/22/1665/005  
EU/1/22/1665/006  
EU/1/22/1665/025

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

Fecha de la primera autorización: 26 mayo 2023

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 110 mg de dabigatrán etexilato.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura (cápsula).

Cápsula de tamaño “1” (aprox. 19 x 7 mm) con tapa opaca de color blanco con “MD” impreso y cuerpo opaco de color blanco con “110” impreso en tinta negra, que contiene una mezcla de pellets de color blanco a amarillo claro y granulado de color amarillo claro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

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 en la 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.

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

Para las formas farmacéuticas apropiadas según la edad, ver sección 4.2.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

Dabigatran etexilato Accord cápsulas duras se puede usar en adultos y pacientes pediátricos de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras. Puede ser que otras formas farmacéuticas sean más apropiadas para administrar a esta población, como granulado recubierto, que se puede utilizar en niños menores de 12 años en cuanto sean capaces de tragar alimentos blandos.

Al cambiar entre las formulaciones puede ser necesario modificar la dosis prescrita. Se debe prescribir la dosis indicada en la tabla de posología pertinente de la formulación conforme al peso y la edad del niño.



### **Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica**

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

**Tabla 1: Recomendaciones posológicas y duración del tratamiento para la prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica**

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

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

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

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

### **Dosis olvidada**

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

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

#### Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

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

#### Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

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

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

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

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

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

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

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

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

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Peso*

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

##### *Sexo*

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

##### *Población pediátrica*

El uso de dabigatrán etexilato en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla programadas no es relevante.

**Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)**  
**Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)**

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

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

|   | <b>Recomendación posológica</b>  |
|---|--|
| Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular) | 300 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día   |
| Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)  | 300 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días    |
| <b><u>Reducción recomendada de la dosis</u></b>   |  |
| Pacientes de $\geq 80$ años de edad   | dosis diaria de 220 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día   |
| Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante  |  |
| <b><u>Se debe considerar la reducción de la dosis</u></b>   |  |
| Pacientes de 75-80 años   | se debe seleccionar la dosis diaria de dabigatrán etexilato de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia |
| Pacientes con 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 dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico. Ver más abajo y en las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2.

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

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

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

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

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

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

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

#### Duración del uso

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

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

| Indicación                                    | Duración del uso   |
|---|--|
| Prevención del ictus en fibrilación auricular | El tratamiento debe continuarse a largo plazo.   |
| TVP/EP  | <p>La duración del tratamiento se debe individualizar después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).</p> <p>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.</p> |

#### Dosis olvidada

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

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

#### Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

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

#### Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

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

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

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

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

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

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

Puesto que el dabigatrán etexilato puede afectar al Índice Internacional Normalizado (INR, por su sigla en inglés), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción del dabigatrán etexilato durante un mínimo de 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

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

#### Cardioversión (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato 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 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

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

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con colocación de endoprótesis vascular se pueden tratar con dabigatrán etexilato 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 las 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 a aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva al dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva al 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 gastroesofágico, 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 dabigatrán etexilato 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 ( $ACr 30$ – $50$  ml/min) la dosis recomendada de dabigatrán etexilato 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 dabigatrán etexilato a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver las secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica.

*Uso concomitante de dabigatrán etexilato 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 las secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

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

#### *Peso*

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

#### *Sexo*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### **Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos**

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

El **dabigatrán etexilato en cápsulas se debe tomar dos veces al día**, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de administración debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada de dabigatrán etexilato en cápsulas se basa en el peso y la edad del paciente, tal como se muestra en la tabla 2. La dosis se debe ajustar en función del peso y la edad durante el tratamiento.

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

**Tabla 4: Dosis únicas y dosis totales diarias de dabigatrán etexilato en miligramos (mg) en función del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente**

| <b>Combinaciones de peso/edad</b> |                     | <b>Dosis única<br/>en mg</b> | <b>Dosis total diaria<br/>en mg</b> |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Peso en kg</b>                 | <b>Edad en años</b> |                              |                                     |
| 11 a < 13                         | 8 a < 9             | 75                           | 150                                 |
| 13 a < 16                         | 8 a < 11            | 110                          | 220                                 |
| 16 a < 21                         | 8 a < 14            | 110                          | 220                                 |
| 21 a < 26                         | 8 a < 16            | 150                          | 300                                 |
| 26 a < 31                         | 8 a < 18            | 150                          | 300                                 |
| 31 a < 41                         | 8 a < 18            | 185                          | 370                                 |
| 41 a < 51                         | 8 a < 18            | 220                          | 440                                 |
| 51 a < 61                         | 8 a < 18            | 260                          | 520                                 |
| 61 a < 71                         | 8 a < 18            | 300                          | 600                                 |
| 71 a < 81                         | 8 a < 18            | 300                          | 600                                 |
| > 81                              | 10 a < 18           | 300                          | 600                                 |

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

300 mg: dos cápsulas de 150 mg o  
cuatro cápsulas de 75 mg

260 mg: una cápsula de 110 mg más una cápsula de 150 mg o  
una cápsula de 110 mg más dos cápsulas de 75 mg  
220 mg: dos cápsulas de 110 mg  
185 mg: una cápsula de 75 mg más una cápsula de 110 mg  
150 mg: una cápsula de 150 mg o  
dos cápsulas de 75 mg

#### Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento se debe calcular la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz (el método utilizado para evaluar la creatinina debe comprobarse con un laboratorio local).

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes pediátricos con una TFGe < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> está contraindicado (ver sección 4.3).

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

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

#### Duración del uso

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

#### Dosis olvidada

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

Nunca se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

#### Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

El tratamiento con dabigatrán etexilato no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes o a sus cuidadores que se pongan en contacto con el médico responsable del tratamiento si el paciente presenta síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

#### Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

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

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

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

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

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de suspender el dabigatrán etexilato. Puesto que el dabigatrán etexilato puede afectar al Índice Internacional Normalizado (INR, por su sigla en inglés), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción del dabigatrán etexilato durante un mínimo de 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

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

### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia renal grave ( $\text{ACr} < 30 \text{ ml/min}$ ) en pacientes adultos
- $\text{TFGe} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en pacientes pediátricos
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Riesgo hemorrágico

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

Para pacientes adultos en situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico idarucizumab. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. En pacientes adultos, otras opciones posibles son sangre entera fresca o plasma fresco congelado, concentrados de factores de la coagulación (activados o no activados), factor VIIa recombinante o concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

En ensayos clínicos, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave. Se observó un aumento del riesgo en las personas de edad avanzada ( $\geq 75$  años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (ver también tabla 5) son medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico.



### Factores de riesgo

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

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

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

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

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

### Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico

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

#### *Evaluación beneficio-riesgo*

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINE, antiagregantes, ISRS e ISRSN, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. El dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos de sangrado.

Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes pediátricos con factores de riesgo, incluidos pacientes con meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos (ver sección 5.1). En estos pacientes, el dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio previsto supera los riesgos de hemorragia.

### *Monitorización clínica estrecha*

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 5 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar dabigatrán etexilato simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con disminución de la función renal (ver sección 4.5).

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

### *Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato*

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

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

### *Uso de inhibidores de la bomba de protones*

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI. En el caso de pacientes pediátricos, se deben seguir las recomendaciones recogidas en la información local del producto para los inhibidores de la bomba de protones.

### *Parámetros analíticos de la coagulación*

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

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

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

La tabla 6 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia. No se conocen los valores umbrales correspondientes para pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

**Tabla 6: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia**

| Prueba (valor en el valle)                         | Indicación  |  |
|--|---|--|
|  | Prevención primaria del TEV 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 o TTPa que no excede el límite superior de la normalidad (LSN), de acuerdo con el intervalo de referencia local.

### Cirugía e intervenciones

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

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos. No se dispone de datos sobre el tratamiento con 110 mg de dabigatrán etexilato 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 interrumpe el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización de la anticoagulación. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver las secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

### Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

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

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

### Cirugía o intervenciones subagudas

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

### Cirugía programada

Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en

cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir el dabigatrán etexilato 2-4 días antes de la cirugía.

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

**Tabla 7: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos**

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

Las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos se resumen en la tabla 8.

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

| Función renal (TFGe en ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Suspender el dabigatrán antes de una cirugía programada |
|---|---|
| > 80  | 24 horas antes  |
| 50-80   | 2 días antes  |
| < 50  | No se ha estudiado a estos pacientes (ver sección 4.3). |

#### Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

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

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

#### Fase posoperatoria

El tratamiento con dabigatrán etexilato 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 sobreexposición, en particular aquellos pacientes con disminución de la función renal (ver también tabla 5), deben ser tratados con precaución (ver las secciones 4.4 y 5.1).

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

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

#### Cirugía de fractura de cadera

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

#### Insuficiencia hepática

Se excluyó a los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN de los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por tanto, no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

#### Interacción con inductores de la gp-P

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

#### Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

#### Infarto de miocardio (IM)

En el estudio de fase III RE-LY (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 el dabigatrán de un 29 % y un 27 % en comparación con la warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes  $\geq 65$  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 el dabigatrán etexilato con un 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, TEV pediátrico)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes tratados para TVP/EP y con cáncer activo. Se dispone de datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos con cáncer activo.

#### Población pediátrica

Para algunos pacientes pediátricos muy específicos, p.ej., pacientes con enfermedad del intestino delgado en los que la absorción puede estar afectada, se debe considerar el uso de un anticoagulante con una vía de administración parenteral.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, lo que significa que está esencialmente “exento de sodio”.

## 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 9) cause un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando 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 las secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

**Tabla 9: Interacciones con transportadores**

|   |  |
|---|--|
| <u>Inhibidores de la gp-P</u>   |  |
| <i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>  |  |
| Ketoconazol   | El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC <sub>0-∞</sub> y la C <sub>max</sub> del dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.   |
| Dronedarona   | Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del AUC <sub>0-∞</sub> y la C <sub>max</sub> del dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.  |
| Itraconazol, ciclosporina   | De acuerdo a los resultados <i>in vitro</i> , puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.   |
| Glecaprevir / pibrentasvir  | Se ha demostrado que el uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición al dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.   |
| <i>No se recomienda el uso concomitante</i>   |  |
| Tacrolimus  | Se ha observado que, <i>in vitro</i> , el tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. El dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.   |
| <i>Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4)</i> |  |
| Verapamilo  | <p>Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C<sub>max</sub> y el AUC del dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver las secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>La mayor elevación en la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C<sub>max</sub> de aproximadamente 2,8 veces y del AUC de aproximadamente 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de</p> |

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
|                                    | <p>liberación prolongada (aumento de la <math>C_{max}</math> de aproximadamente 1,9 veces y del AUC de aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la <math>C_{max}</math> de aproximadamente 1,6 veces y del AUC de aproximadamente 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la <math>C_{max}</math> de aproximadamente 1,1 veces y del AUC de aproximadamente 1,2 veces). La completa absorción del dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.</p>   |
| Amiodarona                         | Al administrar dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la $C_{max}$ del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de la amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver las secciones 4.2 y 4.4).   |
| Quinidina                          | Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán se incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver las 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 aproximadamente 1,19 veces en el AUC y de aproximadamente 1,15 veces en la $C_{max}$ .  |
| 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 <math>C_{max}</math> del 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 al dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la <math>C_{max}</math> 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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> del dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del <math>AUC_{\tau,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> del dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar el ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el <math>AUC_{\tau,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> ajustadas del dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo.</p> |
| Posaconazol                        | El posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.  |
| <i>Inductores de la gp-P</i>       |  |
| Debe evitarse el uso concomitante. |  |

|  |   |
|--|---|
| P. ej.,<br>rifampicina,<br>hierba de San<br>Juan<br>( <i>Hypericum<br/>perforatum</i> ),<br>carbamazepina<br>o fenitoína | Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones de dabigatrán.<br><br>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, causando 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><u>Inhibidores de la proteasa como el ritonavir</u></i>   |   |
| <i>No se recomienda el uso concomitante</i>  |   |
| P. ej., ritonavir<br>y sus<br>combinaciones<br>con otros<br>inhibidores de<br>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 dabigatrán etexilato.  |
| <i><u>Sustrato de la gp-P</u></i>  |   |
| Digoxina   | En un ensayo realizado en 24 sujetos sanos, al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición al dabigatrán.   |

#### Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

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

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 10: Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios**

|             |   |
|-------------|---|
| AINE        | Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.  |
| Clopidogrel | En hombres jóvenes sanos voluntarios, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, el $AUC_{t,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto del dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto del clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el $AUC_{t,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del 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 la 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 al dabigatrán fue ligeramente menor que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad antiFXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina. |

#### Otras interacciones

**Tabla 11: 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 dabigatrán etexilato conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del AUC del dabigatrán de aproximadamente el 30 %. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con dabigatrán etexilato en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no pareció reducir la eficacia de dabigatrán etexilato. |
| Ranitidina   | La administración de ranitidina conjuntamente con dabigatrán etexilato no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción del dabigatrán.  |

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

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

#### Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

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

#### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El dabigatrán etexilato se ha evaluado en ensayos clínicos en un total de aproximadamente 64.000 pacientes, de los cuales aproximadamente 35.000 fueron tratados con dabigatrán etexilato.

En total, aproximadamente 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 adultos tratados para TVP/EP. Además, el sangrado se produjo en un 19,4 % de los pacientes en el ensayo de prevención de TVP/EP (pacientes adultos) RE-MEDY y en un 10,5 % de los pacientes en el ensayo de prevención de TVP/EP (pacientes adultos) RE-SONATE.

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases del sistema de clasificación de órganos (SOC), en las tablas 13-17 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 12 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de estudios y de datos de poscomercialización en las indicaciones de prevención primaria del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por su sigla en inglés) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 12: Reacciones adversas**

|  | Frecuencia  |   |  |
|--|---|---|--|
| Sistema de clasificación de órganos / Término 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 |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>     |   |   |  |
| 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                       |
| Neutropenia  | Frecuencia no conocida  | Frecuencia no conocida  | Frecuencia no conocida                       |
| Agranulocitosis  | Frecuencia no conocida  | Frecuencia no conocida  | Frecuencia no conocida                       |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                 |   |   |  |
| 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                       |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                     |   |   |  |
| Hemorragia intracraneal                                    | Rara  | Poco frecuente  | Rara   |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |   |   |  |
| Hematoma   | Poco frecuente  | Poco frecuente  | Poco frecuente                               |
| Hemorragia   | Rara  | Poco frecuente  | Poco frecuente                               |
| Hemorragia de la herida                                    | Poco frecuente  | -   |  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |   |   |  |

|  |                        |                        |                        |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| 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              |
| Náuseas  | 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              |
| Alopecia   | Frecuencia no conocida | Frecuencia no conocida | Frecuencia no conocida |
| 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 postintervención  | Poco frecuente         | -                      | -                      |
| Hemorragia postintervención  | Poco frecuente         | -                      | -                      |
| Anemia postoperatoria  | Rara                   | -                      | -                      |
| Secreción postintervención   | Poco frecuente         | -                      | -                      |
| Secreción de heridas   | Poco frecuente         | -                      | -                      |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos   |                        |                        |                        |

|                          |      |   |   |
|--------------------------|------|---|---|
| Drenaje de heridas       | Rara | - | - |
| Drenaje postintervención | Rara | - | - |

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Reacciones de sangrado

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

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

#### *Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica*

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

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

|                    | Dabigatrán etexilato<br>150 mg una vez al día<br>N (%) | Dabigatrán etexilato<br>220 mg una vez al día<br>N (%) | Enoxaparina<br>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 14 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 14: Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

|   | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al<br>día | Placebo    | Cociente de<br>riesgos<br>instantáneos frente<br>a placebo<br>(intervalo de<br>confianza del<br>95 %) |
|---|--|------------|---|
| Pacientes tratados  | 684  | 659        |   |
| Episodios de sangrado mayor   | 2 (0,3 %)  | 0          | No se puede<br>calcular*  |
| Sangrado<br>intracraneal  | 0  | 0          | No se puede<br>calcular*  |
| Sangrado GI mayor   | 2 (0,3 %)  | 0          | No se puede<br>calcular*  |
| Sangrado<br>potencialmente<br>mortal                                | 0  | 0          | No se puede<br>calcular*  |
| Episodios de sangrado<br>mayor/sangrados<br>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<br>GI  | 5 (0,7 %)  | 2 (0,3 %)  | 2,38 (0,46, 12,27)  |

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

#### Agranulocitosis y neutropenia

Se han notificado agranulocitosis y neutropenia muy raras veces durante el uso posterior a la aprobación del dabigatrán etexilato. Debido a que las reacciones adversas se notifican en el marco de la vigilancia poscomercialización a partir de una población de tamaño incierto, no es posible determinar de forma fiable su frecuencia. La tasa de notificación estimada fue de 7 acontecimientos por 1 millón de pacientes-años para la agranulocitosis y de 5 acontecimientos por 1 millón de pacientes-años para la neutropenia.

#### Población pediátrica

La seguridad del dabigatrán etexilato en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos se estudió en dos ensayos de fase III (DIVERSITY y 1160.108). En total, se había tratado con dabigatrán etexilato a 328 pacientes pediátricos. Los pacientes recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación de dabigatrán etexilato apropiada para su edad.

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

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

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla 18 muestra las reacciones adversas identificadas en los estudios en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 18: Reacciones adversas**

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

|  |                        |
|--|------------------------|
| Hemartrosis  | Frecuencia no conocida |
| Trastornos renales y urinarios   |                        |
| Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria                                      | Poco frecuente         |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                    |                        |
| Hemorragia en el punto de inyección  | Frecuencia no conocida |
| Hemorragia en el punto de entrada del catéter  | Frecuencia no conocida |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |                        |
| Hemorragia traumática  | Poco frecuente         |
| Hemorragia en el lugar de incisión   | Frecuencia no conocida |

#### Reacciones de sangrado

En los dos ensayos de fase III en la indicación de tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, un total de 7 pacientes (2,1 %) experimentaron un episodio de sangrado mayor, 5 pacientes (1,5 %) un episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante y 75 pacientes (22,9 %) un episodio de sangrado menor. La frecuencia de los episodios de sangrado fue, en general, mayor en el grupo de mayor edad (entre 12 y < 18 años: 28,6 %) que en los grupos de menor edad (desde el nacimiento hasta < 2 años: 23,3 %; entre 2 y < 12 años: 16,2 %). Los episodios de sangrado mayor o grave, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

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

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

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

#### Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

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

Para pacientes adultos en situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico del dabigatrán. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no activados) o de factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en

términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle (para los límites de TTPa ver sección 4.4, tabla 6) está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

### Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, fue 70,8 ng/ml, con un rango de 35,2-162 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán) fue de media 22,0 ng/ml, con un rango de 13,0-35,7 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán determinado en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de aproximadamente 146 ng/ml,

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

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

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Origen étnico*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la tabla 21 más adelante.

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

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

**Tabla 20: Análisis del TEV total y la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-NOVATE y RE-MODEL**

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

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

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

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

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato deriva del estudio RE-LY (Evaluación aleatorizada del tratamiento anticoagulante a largo plazo), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos

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

En el estudio RE-LY, un total de 18.113 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años y un índice CHADS<sub>2</sub> medio de 2,1. La población de pacientes fue un 64 % de hombres, un 70 % de caucásicos y un 16 % de asiáticos. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 64,4 % (mediana de TTR 67 %).

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

Las tablas 22-24 muestran los detalles de los resultados clave en la población global.

**Tabla 22: Análisis del primer episodio de ictus o embolia sistémica (criterio principal de valoración) durante el periodo de estudio en RE-LY**

|  | Dabigatrán etexilato<br>110 mg dos veces al día | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al<br>día | Warfarina  |
|--|---|--|------------|
| Sujetos aleatorizados  | 6.015   | 6.076  | 6.022      |
| Ictus y/o embolia<br>sistémica   |   |  |            |
| Incidencias (%)  | 183 (1,54)                                      | 135 (1,12)   | 203 (1,72) |
| Cociente de riesgos<br>instantáneos sobre<br>la warfarina (IC<br>95 %) | 0,89 (0,73, 1,09)                               | 0,65 (0,52, 0,81)                                  |            |
| Valor de<br>probabilidad para la<br>superioridad                       | p = 0,2721                                      | p = 0,0001   |            |

% se refiere al índice de episodios anuales



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

|  | Dabigatrán etexilato<br>110 mg dos veces al día | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al día | Warfarina  |
|--|---|---|------------|
| Sujetos aleatorizados                                    | 6.015   | 6.076   | 6.022      |
| Ictus  |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 171 (1,44)                                      | 123 (1,02)                                      | 187 (1,59) |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,91 (0,74, 1,12)                               | 0,64 (0,51, 0,81)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,3553  | 0,0001  |            |
| Embolia sistémica  |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 15 (0,13)                                       | 13 (0,11)                                       | 21 (0,18)  |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,71 (0,37, 1,38)                               | 0,61 (0,30, 1,21)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,3099  | 0,1582  |            |
| Ictus isquémico  |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 152 (1,28)                                      | 104 (0,86)                                      | 134 (1,14) |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 1,13 (0,89, 1,42)                               | 0,76 (0,59, 0,98)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,3138  | 0,0351  |            |
| Ictus hemorrágico  |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 14 (0,12)                                       | 12 (0,10)                                       | 45 (0,38)  |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,31 (0,17, 0,56)                               | 0,26 (0,14, 0,49)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,0001  | < 0,0001  |            |

% se refiere al índice de episodios anuales

**Tabla 24: Análisis de la supervivencia por cualquier causa y cardiovascular durante el periodo de estudio en RE-LY**

|  | Dabigatrán etexilato<br>110 mg dos veces al día | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al día | Warfarina  |
|--|---|---|------------|
| Sujetos aleatorizados                                    | 6.015   | 6.076   | 6.022      |
| <b>Mortalidad por cualquier causa</b>                    |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 446 (3,75)                                      | 438 (3,64)                                      | 487 (4,13) |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,91 (0,80, 1,03)                               | 0,88 (0,77, 1,00)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,1308  | 0,0517  |            |
| <b>Mortalidad vascular</b>                               |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 289 (2,43)                                      | 274 (2,28)                                      | 317 (2,69) |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,90 (0,77, 1,06)                               | 0,85 (0,72, 0,99)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,2081  | 0,0430  |            |

% se refiere al índice de episodios anuales

Las tablas 25-26 muestran los resultados de los principales criterios de valoración de la eficacia y la seguridad en las subpoblaciones relevantes:

Para el criterio principal de valoración, ictus y embolia sistémica, no se identificaron subgrupos (p. ej., edad, peso, sexo, función renal, raza, etc.) con un cociente de riesgos diferente en comparación con la warfarina.

**Tabla 25: Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para ictus/embolia sistémica por subgrupos**

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

Para el sangrado mayor, el criterio principal de valoración de la seguridad, hubo una interacción del efecto del tratamiento y la edad. El riesgo relativo de sangrado con dabigatrán en comparación con warfarina aumentó con la edad. El riesgo relativo fue superior en pacientes  $\geq 75$  años. El uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de episodios de sangrado mayor con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. No hubo ninguna interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice CHADS<sub>2</sub>.

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

| Criterio de valoración | Dabigatrán etexilato<br>110 mg dos veces al día vs.<br>warfarina | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al día vs.<br>warfarina |
|------------------------|--|--|
| Edad (años)            |  |  |
| < 65                   | 0,32 (0,18, 0,57)  | 0,35 (0,20, 0,61)  |
| $65 \leq y < 75$       | 0,71 (0,56, 0,89)  | 0,82 (0,66, 1,03)  |
| $\geq 75$              | 1,01 (0,84, 1,23)  | 1,19 (0,99, 1,43)  |
| $\geq 80$              | 1,14 (0,86, 1,51)  | 1,35 (1,03, 1,76)  |
| ACr (ml/min)           |  |  |
| $30 \leq y < 50$       | 1,02 (0,79, 1,32)  | 0,94 (0,73, 1,22)  |
| $50 \leq y < 80$       | 0,75 (0,61, 0,92)  | 0,90 (0,74, 1,09)  |
| $\geq 80$              | 0,59 (0,43, 0,82)  | 0,87 (0,65, 1,17)  |
| Uso de AAS             | 0,84 (0,69, 1,03)  | 0,97 (0,79, 1,18)  |
| Uso de clopidogrel     | 0,89 (0,55, 1,45)  | 0,92 (0,57, 1,48)  |

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

El estudio de extensión de RE-LY (RELY-ABLE) proporcionó información adicional de seguridad para una cohorte de pacientes que continuaron con la misma dosis de dabigatrán etexilato que se les asignó en el ensayo RE-LY. Los pacientes se consideraron idóneos para el ensayo RELY-ABLE si no habían suspendido permanentemente el medicamento en el momento de la última visita del estudio RE-LY. Los pacientes incluidos continuaron recibiendo la misma dosis de dabigatrán etexilato doble ciego asignada aleatoriamente en RE-LY, hasta 43 meses de seguimiento después del estudio RE-LY (media total de seguimiento RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 años). Se incluyeron 5.897 pacientes, representando el 49 % de pacientes originalmente asignados al azar para recibir dabigatrán etexilato en RE-LY y un 86 % de los pacientes considerados idóneos en RELY-ABLE.

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

Las tasas de acontecimientos, incluyendo hemorragia mayor y otros episodios hemorrágicos, fueron consistentes con las observadas en el estudio RE-LY.

#### *Datos de estudios observacionales*

En un estudio observacional (GLORIA-AF) se recopilaron de forma prospectiva (en su segunda fase) datos de seguridad y eficacia en pacientes con FANV recién diagnosticada tratados con dabigatrán etexilato en la práctica clínica. En el estudio se incluyó a 4.859 pacientes tratados con dabigatrán etexilato (el 55 % tratado con 150 mg dos veces al día, el 43 % tratado con 110 mg dos veces al día y el 2 % tratado con 75 mg dos veces al día). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 2 años. La puntuación media del índice CHADS<sub>2</sub> y de la escala HAS-BLED fue de 1,9 y 1,2, respectivamente. El tiempo medio de seguimiento del tratamiento fue de 18,3 meses. Se produjo hemorragia mayor en 0,97 por 100 años-paciente. Se notificó hemorragia potencialmente mortal en 0,46 por 100 años-paciente, hemorragia intracraneal en 0,17 por 100 años-paciente y hemorragia gastrointestinal en 0,60 por 100 años-paciente. Se produjo ictus en 0,65 por 100 años-paciente.

Además, en un estudio observacional (Graham DJ *et al.*, Circulation. 2015;131:157-164) en más de 134.000 pacientes de edad avanzada con FANV en Estados Unidos (que proporcionó más de 37.500 años-paciente de tiempo de seguimiento del tratamiento), el dabigatrán etexilato (84 % de los pacientes tratados con 150 mg dos veces al día, 16 % de los pacientes tratados con 75 mg dos veces al día) se asoció a una reducción del riesgo de ictus isquémico (cociente de riesgos instantáneos 0,80, intervalo de confianza del 95 % [IC] 0,67-0,96), hemorragia intracraneal (cociente de riesgos instantáneos 0,34, IC 0,26-0,46) y mortalidad (cociente de riesgos instantáneos 0,86, IC 0,77-0,96) y a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (cociente de riesgos instantáneos 1,28, IC 1,14-1,44) en comparación con la warfarina. No se observaron diferencias en cuanto al sangrado mayor (cociente de riesgos instantáneos 0,97, IC 0,88-1,07).

Estas observaciones en la práctica clínica coinciden con el perfil de seguridad y eficacia establecido para el dabigatrán etexilato en el estudio RE-LY en esta indicación.

*Pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular*

Se llevó a cabo un estudio (fase IIIb) prospectivo, aleatorizado, abierto con variable ciega (PROBE) para evaluar el tratamiento doble con dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor (antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub>) frente al tratamiento triple con warfarina (ajustada a un INR de 2,0 a 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS en 2.725 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular (RE-DUAL PCI). Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día, tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día o tratamiento triple con warfarina. Los pacientes de edad avanzada de fuera de los Estados Unidos ( $\geq 80$  años de edad para todos los países;  $\geq 70$  años de edad para Japón) fueron asignados de manera aleatoria al grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg o al grupo de tratamiento triple con warfarina. La variable principal fue una variable combinada de sangrado mayor adjudicado conforme a los criterios de la ISTH o episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante.

La incidencia de la variable principal fue del 15,4 % (151 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente al 26,9 % (264 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,52; IC del 95 %: 0,42, 0,63;  $p < 0,0001$  para no inferioridad y  $p < 0,0001$  para superioridad) y del 20,2 % (154 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente al 25,7 % (196 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,72; IC del 95 %: 0,58, 0,88;  $p < 0,0001$  para no inferioridad y  $p = 0,002$  para superioridad). Como parte del análisis descriptivo, se observaron menos episodios de sangrado mayor en la puntuación del riesgo de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI, por sus siglas en inglés) en ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato que en el grupo de tratamiento triple con warfarina: 14 episodios (1,4 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 37 episodios (3,8 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,37; IC del 95 %: 0,20, 0,68;  $p = 0,002$ ) y 16 episodios (2,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 30 episodios (3,9 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,51; IC del 95 %: 0,28, 0,93;  $p = 0,03$ ). Ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato presentaron menores tasas de sangrado intracraneal que el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente: 3 episodios (0,3 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 10 episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,30; IC del 95 %: 0,08, 1,07;  $p = 0,06$ ) y 1 episodio (0,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 8 episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,12; IC del 95 %: 0,02, 0,98;  $p = 0,047$ ). La incidencia de la variable combinada de eficacia de muerte, episodios tromboembólicos (infarto de miocardio, ictus o embolia sistémica) o revascularización no planificada en los dos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato juntos fue no inferior a la del grupo de tratamiento triple con warfarina (13,7 % frente al 13,4 %, respectivamente; CRI de 1,04; IC del 95 %: 0,84, 1,29;  $p = 0,0047$  para no inferioridad). No se observaron diferencias estadísticas en los componentes individuales de las variables de eficacia entre los grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato y el grupo de tratamiento triple con warfarina.

Este estudio demostró que el tratamiento doble con dabigatrán etexilato y un antagonista del receptor P2Y12 redujo de forma significativa el riesgo de sangrado frente al tratamiento triple con warfarina, con no inferioridad para el combinado de episodios tromboembólicos, en los pacientes con fibrilación auricular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular.

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

Se ha investigado la eficacia y la seguridad en dos estudios replicados, con grupos paralelos, doble ciego, aleatorizados y multicéntricos: RE-COVER y RE-COVER II. Estos estudios compararon el dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) con la warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0) en pacientes con TVP aguda y/o EP. El objetivo principal de estos estudios fue determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la ocurrencia de la variable principal compuesta de TVP sintomática recurrente y/o EP y muertes relacionadas durante el período de tratamiento de 6 meses.

En los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II, se aleatorizaron un total de 5.153 pacientes y se trataron 5.107.

La duración del tratamiento con una dosis fija de dabigatrán fue de 174,0 días sin monitorización de la coagulación. Para los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana del tiempo en el rango terapéutico (INR de 2,0 a 3,0) fue de 60,6 %.

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

**Tabla 27: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II**

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

*Prevención de la TVP y de la EP en adultos (prevención de TVP/EP)*

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

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

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

**Tabla 28: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para el estudio RE-MEDY**

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

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

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

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

**Tabla 29: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para el estudio RE-SONATE**

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

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

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



## Población pediátrica

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

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

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

### Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

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

En total, se había aleatorizado a 267 pacientes. De ellos, 176 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato y 90 pacientes conforme al tratamiento habitual (1 paciente aleatorizado no fue tratado). 168 pacientes tenían entre 12 y menos de 18 años de edad, 64 pacientes entre 2 y menos de 12 años, y 35 pacientes tenían menos de 2 años.

De los 267 pacientes aleatorizados, 81 pacientes (45,8 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 38 pacientes (42,2 %) del grupo del tratamiento habitual cumplían los criterios de la variable principal combinada (resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de TEV asociado a mortalidad). La diferencia correspondiente en las tasas demostró la no inferioridad del dabigatrán etexilato frente al tratamiento habitual. Por lo general también se observaron resultados homogéneos entre los subgrupos: no se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento para los subgrupos en función de la edad, el sexo, la región y la presencia de ciertos factores de riesgo. Para los tres rangos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que cumplían la variable principal de la eficacia en los grupos del dabigatrán etexilato y del tratamiento habitual, respectivamente, fueron 13/22 (59,1 %) y 7/13 (53,8 %) para los pacientes desde el nacimiento hasta < 2 años, 21/43 (48,8 %) y 12/21 (57,1 %) para los pacientes de entre 2 y < 12 años y 47/112 (42,0 %) y 19/56 (33,9 %) para los pacientes de entre 12 y < 18 años.

Se notificaron episodios de sangrado mayor adjudicados para 4 pacientes (2,3 %) del grupo del dabigatrán etexilato y para 2 pacientes (2,2 %) del grupo del tratamiento habitual. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el primer episodio de sangrado mayor.

Treinta y ocho pacientes (21,6 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 22 pacientes (24,4 %) del grupo del tratamiento habitual experimentaron algún episodio de sangrado adjudicado, la mayoría de ellos clasificados como menores. Se notificó la variable combinada de episodio de sangrado mayor (ESM) adjudicado o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) (durante el tratamiento) para 6 (3,4 %) pacientes del grupo del dabigatrán etexilato y para 3 (3,3 %) pacientes del grupo del tratamiento habitual.

Se realizó un estudio de seguridad de fase III, multicéntrico, abierto, de cohortes prospectivas y con un solo grupo (1160.108) para evaluar la seguridad del dabigatrán etexilato para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requerían anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmado (durante al menos 3 meses) o tras completar el estudio DIVERSITY. Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación apropiada para la edad (cápsulas,

granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato hasta la resolución del factor de riesgo clínico o hasta un máximo de 12 meses. Las variables principales del estudio incluían la recurrencia del TEV, episodios de sangrado mayor y menor y la mortalidad (global y relacionada con episodios trombóticos o tromboembólicos) a los 6 y 12 meses. Los acontecimientos relacionados con los criterios de valoración fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente sujeto a enmascaramiento.

En total, 214 pacientes entraron en el estudio; de ellos, 162 pacientes en el rango de edad 1 (entre 12 y menos de 18 años de edad), 43 pacientes en el rango de edad 2 (entre 2 y menos de 12 años de edad) y 9 pacientes en el rango de edad 3 (desde el nacimiento hasta menos de 2 años de edad). Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron un TEV recurrente confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento. Se notificaron episodios de sangrado confirmados por adjudicación durante el período de tratamiento en 48 pacientes (22,5 %) en los primeros 12 meses. La mayoría de los episodios de sangrado fueron menores. En 3 pacientes (1,4 %) se produjo un episodio de sangrado mayor confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. En 3 pacientes (1,4 %) se notificó un sangrado NMCR confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. No se produjo ninguna muerte durante el tratamiento. Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron síndrome posttrombótico (SPT) o un empeoramiento de un SPT en los primeros 12 meses.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

### Absorción

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

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

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

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

### Distribución

Se observó una baja unión del dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34-35 %). El volumen de distribución del dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada del dabigatrán.

### Biotransformación

El metabolismo y la excreción del dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radiactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada del dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituyó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88 % y el 94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

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

### Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observó una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis. Como se muestra en la tabla 30, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

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

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

**Tabla 30: Semivida del dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal**

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

Además, se evaluó la exposición al dabigatrán (a las concentraciones mínima y máxima) en un estudio farmacocinético prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina [ACr] de 15-30 ml/min) que recibieron 75 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. Esta pauta posológica dio lugar a una media geométrica de la concentración mínima de 155 ng/ml (CV geométrico del 76,9 %) medida justo antes de la administración de la siguiente dosis y a una media geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico del 70,6 %) medida dos horas después de la administración de la última dosis.

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

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

La mediana del ACr en el estudio RE-COVER fue de 100,43 ml/min. El 21,7 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal leve (ACr > 50 - < 80 ml/min) y el 4,5 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas preadministración en el estado estacionario de 1,7 veces y 3,4 veces mayores en comparación con los pacientes con un ACr > 80 ml/min, respectivamente. Se observaron valores similares para el ACr en el estudio RE-COVER II.

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Peso corporal

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

#### Sexo

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

#### Origen étnico

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

### Población pediátrica

La administración oral de dabigatrán etexilato conforme al algoritmo posológico definido en el protocolo dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en adultos con TVP/EP. De acuerdo con el análisis agrupado de los datos farmacocinéticos de los estudios DIVERSITY y 1160.108, la media geométrica de la exposición mínima observada fue de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml y 99,1 ng/ml en pacientes pediátricos con TEV de entre 0 y < 2 años de edad, entre 2 y < 12 años de edad y entre 12 y < 18 años de edad, respectivamente.

### Interacciones farmacocinéticas

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Wistar Han, la mortalidad se asoció a episodios de sangrado a exposiciones similares a las que se observó sangrado en animales adultos. En ratas adultas y jóvenes, la mortalidad se considera relacionada con la actividad farmacológica exagerada del dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y la manipulación. Los datos del estudio de toxicidad juvenil no indicaron un aumento de la sensibilidad a la toxicidad ni ninguna toxicidad específica de los animales jóvenes.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Ácido tartárico (E334)

Hipromelosa (E464)

Talco (E553b)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Croscarmelosa sódica (E468)

Estearato de magnesio (E572)

Cubierta de la cápsula  
Dióxido de titanio (E171)  
Hipromelosa (E464)

Tinta de impresión negra  
Shellac (E904)  
Propilenglicol (E1520)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Hidróxido de potasio (E525)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años  
Frasco: una vez abierto, 60 días.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE de 10, 30, 60 y 180 cápsulas duras en un envase de cartón.

Blísteres unidos perforados de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE de 10 × 1, 30 × 1, 60 × 1 y 180 × 1 cápsulas duras en un envase de cartón.

Frasco de polipropileno con cierre a prueba de niños con 60 cápsulas duras en un envase de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

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

EU/1/22/1665/007  
EU/1/22/1665/008  
EU/1/22/1665/009

EU/1/22/1665/010  
EU/1/22/1665/011  
EU/1/22/1665/012  
EU/1/22/1665/013  
EU/1/22/1665/014  
EU/1/22/1665/015  
EU/1/22/1665/016  
EU/1/22/1665/026

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

Fecha de la primera autorización: 26 mayo 2023

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 150 mg de dabigatrán etexilato.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsula de tamaño “0” (aprox. 22 × 8 mm) con tapa opaca de color blanco con “MD” impreso y cuerpo opaco de color blanco con “150” impreso en tinta negra, que contiene una mezcla de pellets de color blanco a amarillo claro y granulado de color amarillo claro.

## 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 en la 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.

Tratamiento de episodios tromboembólicos venosos (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el momento en que el niño sea capaz de tragar alimentos blandos hasta menos de 18 años de edad.

Para las formas farmacéuticas apropiadas según la edad, ver sección 4.2.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Dabigatran etexilato Accord cápsulas duras se puede usar en adultos y pacientes pediátricos de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras. Puede ser que otras formas farmacéuticas sean más apropiadas para administrar a esta población, como granulado recubierto, que se puede utilizar en niños menores de 12 años en cuanto sean capaces de tragar alimentos blandos.

Al cambiar entre las formulaciones puede ser necesario modificar la dosis prescrita. Se debe prescribir la dosis indicada en la tabla de posología pertinente de la formulación conforme al peso y a la edad.

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

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

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestran en la tabla 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 dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día   |
| Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)  | 300 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días    |
| <b><u>Reducción recomendada de la dosis</u></b>   |  |
| Pacientes de ≥ 80 años de edad  | dosis diaria de 220 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día   |
| Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante  |  |
| <b><u>Se debe considerar la reducción de la dosis</u></b>   |  |
| Pacientes de 75-80 años   | se debe seleccionar la dosis diaria de dabigatrán etexilato de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia |
| Pacientes con 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 dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico. Ver más abajo y en las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2.

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

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

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

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

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

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

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

#### Duración del uso

La duración del uso del dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestra en la tabla 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  | <p>La duración del tratamiento se debe individualizar después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).</p> <p>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.</p> |

#### Dosis olvidada

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

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

#### Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

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

#### Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

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

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

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

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

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

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

Puesto que el dabigatrán etexilato puede afectar al Índice Internacional Normalizado (INR, por su sigla en inglés), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción del dabigatrán etexilato durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

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

#### Cardioversión (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato 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 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (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 dabigatrán etexilato 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 las 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 a aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva al dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva al 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 gastroesofágico, 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 dabigatrán etexilato 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 30-50 ml/min) la dosis recomendada de dabigatrán etexilato 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 dabigatrán etexilato a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver las secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica.

#### *Uso concomitante de dabigatrán etexilato 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 las 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 las secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, el dabigatrán etexilato y el verapamilo deben tomarse a la vez.

#### *Peso*

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

#### *Sexo*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### **Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos**

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

El **dabigatrán etexilato en cápsulas se debe tomar dos veces al día**, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de administración debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada de dabigatrán etexilato en cápsulas se basa en el peso y la edad del paciente, tal como se muestra en la tabla 3. La dosis se debe ajustar en función del peso y la edad durante el tratamiento.

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

**Tabla 3: Dosis únicas y dosis totales diarias de dabigatrán etexilato en miligramos (mg) en función del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente**

| Combinaciones de peso/edad |              | Dosis única<br>en mg | Dosis total diaria<br>en mg |
|----------------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|
| Peso en kg                 | Edad en años |                      |                             |
| 11 a < 13                  | 8 a < 9      | 75                   | 150                         |
| 13 a < 16                  | 8 a < 11     | 110                  | 220                         |
| 16 a < 21                  | 8 a < 14     | 110                  | 220                         |
| 21 a < 26                  | 8 a < 16     | 150                  | 300                         |
| 26 a < 31                  | 8 a < 18     | 150                  | 300                         |
| 31 a < 41                  | 8 a < 18     | 185                  | 370                         |
| 41 a < 51                  | 8 a < 18     | 220                  | 440                         |
| 51 a < 61                  | 8 a < 18     | 260                  | 520                         |
| 61 a < 71                  | 8 a < 18     | 300                  | 600                         |
| 71 a < 81                  | 8 a < 18     | 300                  | 600                         |
| > 81                       | 10 a < 18    | 300                  | 600                         |

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

- 300 mg: dos cápsulas de 150 mg o  
cuatro cápsulas de 75 mg
- 260 mg: una cápsula de 110 mg más una cápsula de 150 mg o  
una cápsula de 110 mg más dos cápsulas de 75 mg
- 220 mg: dos cápsulas de 110 mg
- 185 mg: una cápsula de 75 mg más una cápsula de 110 mg
- 150 mg: una cápsula de 150 mg o  
dos cápsulas de 75 mg

### Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento se debe calcular la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz (el método utilizado para evaluar la creatinina debe comprobarse con un laboratorio local).

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes pediátricos con una TFGe < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> está contraindicado (ver sección 4.3).

Los pacientes con una TFGe ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> deben ser tratados con la dosis conforme a la tabla 3.

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

### Duración del uso

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

### Dosis olvidada

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

Nunca se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

### Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

El tratamiento con dabigatrán etexilato no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes o a sus cuidadores que se pongan en contacto con el médico responsable del tratamiento si el paciente presenta síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

### Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

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

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

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

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

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de suspender el dabigatrán etexilato. Puesto que el dabigatrán etexilato puede afectar al índice internacional normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción del dabigatrán etexilato durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

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

### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

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

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

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) en pacientes adultos
- TFGe < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en pacientes pediátricos
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.5)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5)
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1)

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Riesgo hemorrágico

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

Para pacientes adultos en situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico idarucizumab. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. En pacientes adultos, otras opciones posibles son sangre entera fresca o plasma fresco congelado, concentrados de factores de la coagulación (activados o no activados), factor VIIa recombinante o concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

En ensayos clínicos, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave. Se observó un aumento del riesgo en las personas de edad avanzada ( $\geq 75$  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 el clopidogrel y el 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**

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

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

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

### Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico

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

### Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINE, antiagregantes, ISRS e ISRSN, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. El dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos de sangrado.

Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes pediátricos con factores de riesgo, incluidos pacientes con meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos (ver sección 5.1). En estos pacientes, el dabigatrán etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio previsto supera los riesgos de hemorragia.

### *Monitorización clínica estrecha*

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

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

### *Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato*

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

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

### *Uso de inhibidores de la bomba de protones*

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI. En el caso de pacientes pediátricos, se deben seguir las recomendaciones recogidas en la información local del producto para los inhibidores de la bomba de protones.

### *Parámetros analíticos de la coagulación*

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

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

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

La tabla 5 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia. No se conocen los valores umbrales correspondientes para pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

**Tabla 5: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia**

| Prueba (valor en el valle)                         | 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 o TTPa que no excede el límite superior de la normalidad (LSN), de acuerdo con el intervalo de referencia local.



### Cirugía e intervenciones

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

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos. No es necesario interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (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 interrumpe el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización de la anticoagulación. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver las secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

### Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

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

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

### Cirugía o intervenciones subagudas

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

### Cirugía programada

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

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

**Tabla 6: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos**

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

Las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos se resumen en la tabla 7.

**Tabla 7: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos**

|  |   |
|--|---|
| Función renal<br>(TFGe en ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Suspender el dabigatrán antes de una cirugía programada |
| > 80   | 24 horas antes  |
| 50-80  | 2 días antes  |
| < 50   | No se ha estudiado a estos pacientes (ver sección 4.3). |

#### Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

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

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

#### Fase posoperatoria

El tratamiento con dabigatrán etexilato 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 sobreexposición, en particular aquellos pacientes con disminución de la función renal (ver también tabla 4), deben ser tratados con precaución (ver las secciones 4.4 y 5.1).

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

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

#### Insuficiencia hepática

Se excluyó a los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 LSN de los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por tanto, no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

#### Interacción con inductores de la gp-P

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

#### Pacientes con síndrome antifosfolipídico

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

#### Infarto de miocardio (IM)

En el estudio de fase III RE-LY (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 el dabigatrán de un 29 % y un 27 % en comparación con la warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes ≥ 65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con 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 el dabigatrán etexilato con un 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, TEV pediátrico)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes tratados para TVP/EP y con cáncer activo. Se dispone de datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos con cáncer activo.

#### Población pediátrica

Para algunos pacientes pediátricos muy específicos, p.ej., pacientes con enfermedad del intestino delgado en los que la absorción puede estar afectada, se debe considerar el uso de un anticoagulante con una vía de administración parenteral.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, lo que significa que está esencialmente “exento de sodio”.

### **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 8) cause un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando 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 las secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

**Tabla 8: Interacciones con transportadores**

| <u>Inhibidores de la gp-P</u>                            |  |
|--|--|
| <i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i> |  |
| Ketoconazol  | El ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{max}$ del dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.  |
| Dronedarona  | Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{max}$ del dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. |
| Itraconazol, ciclosporina                                | De acuerdo a los resultados <i>in vitro</i> , puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.   |

|   |  |
|---|--|
| Glecaprevir/<br>pibrentasvir  | Se ha demostrado que el uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición al dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.   |
| <i>No se recomienda el uso concomitante</i>   |  |
| Tacrolimus  | Se ha observado que, <i>in vitro</i> , el tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. El dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.   |
| <i>Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4)</i> |  |
| Verapamilo  | <p>Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la <math>C_{max}</math> y el AUC del dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver las secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>La mayor elevación en la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la <math>C_{max}</math> de aproximadamente 2,8 veces y del AUC de aproximadamente 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la <math>C_{max}</math> de aproximadamente 1,9 veces y del AUC de aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la <math>C_{max}</math> de aproximadamente 1,6 veces y del AUC de aproximadamente 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la <math>C_{max}</math> de aproximadamente 1,1 veces y del AUC de aproximadamente 1,2 veces). La completa absorción del dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.</p> |
| Amiodarona  | Al administrar dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la $C_{max}$ del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de la amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver las secciones 4.2 y 4.4).   |
| Quinidina   | Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán se incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver las 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 aproximadamente 1,19 veces en el AUC y de aproximadamente 1,15 veces en la $C_{max}$ .  |
| Ticagrelor  | Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la $C_{max}$ del 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 al dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{max}$ y el AUC, respectivamente.   |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el <math>AUC_{\tau,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> del dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del <math>AUC_{\tau,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> del dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar el ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el <math>AUC_{\tau,ss}</math> y la <math>C_{max,ss}</math> ajustadas del dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo.</p> |
| Posaconazol   | El posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.  |
| <u>Inductores de la gp-P</u>  |  |
| Debe evitarse el uso concomitante.  |  |
| P. ej.,<br>rifampicina,<br>hierba de San Juan<br>( <i>Hypericum perforatum</i> ),<br>carbamazepina<br>o fenitoína | <p>Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones 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, causando 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>   |
| <u>Inhibidores de la proteasa como el ritonavir</u>   |  |
| No se recomienda el uso concomitante  |  |
| P. ej., ritonavir<br>y sus<br>combinaciones<br>con otros<br>inhibidores de<br>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 dabigatrán etexilato.   |
| <u>Sustrato de la gp-P</u>  |  |
| Digoxina  | En un ensayo realizado en 24 sujetos sanos, al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición al dabigatrán.  |

### Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

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

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 9: 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 % con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.  |
| Clopidogrel | En hombres jóvenes sanos voluntarios, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto del dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto del clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del 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 la 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 al dabigatrán fue ligeramente menor que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad antiFXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina. |

## Otras interacciones

**Tabla 10: Otras interacciones**

|  |   |
|--|---|
| <u><i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)</i></u> |   |
| ISRS, ISRSN  | Los ISRS y los ISRSN aumentaron el riesgo de sangrado en RE-LY en todos los grupos de tratamiento.  |
| <u><i>Sustancias que influyen en el pH gástrico</i></u>  |   |
| Pantoprazol  | Al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del AUC del dabigatrán de aproximadamente el 30 %. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con dabigatrán etexilato en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no pareció reducir la eficacia de dabigatrán etexilato. |
| Ranitidina   | La administración de ranitidina conjuntamente con dabigatrán etexilato no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción del dabigatrán.  |

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

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

### Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil

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

### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

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

### Lactancia

No existen datos clínicos sobre el efecto del dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia.

El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

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

que fueron tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

El dabigatrán etexilato se ha evaluado en ensayos clínicos en un total de aproximadamente 64.000 pacientes, de los cuales aproximadamente 35.000 fueron tratados con dabigatrán etexilato.

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 adultos 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 (pacientes adultos) y en un 10,5 % de los pacientes en el ensayo RE-SONATE de prevención de TVP/EP (pacientes adultos).

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases del sistema de clasificación de órganos (SOC), en las tablas 12-15 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 estudios y de datos de poscomercialización en las indicaciones de prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



**Tabla 11: 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 |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>        |   |  |
| Anemia  | Frecuente   | Poco frecuente                               |
| Disminución de hemoglobina                                    | Poco frecuente  | Frecuencia no conocida                       |
| Trombocitopenia   | Poco frecuente  | Rara   |
| Disminución de hematocrito                                    | Rara  | Frecuencia no conocida                       |
| Neutropenia   | Frecuencia no conocida  | Frecuencia no conocida                       |
| Agranulocitosis   | Frecuencia no conocida  | Frecuencia no conocida                       |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                    |   |  |
| 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                       |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        |   |  |
| Hemorragia intracraneal                                       | Poco frecuente  | Rara   |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  |   |  |
| Hematoma  | Poco frecuente  | Poco frecuente                               |
| Hemorragia  | Poco frecuente  | Poco frecuente                               |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    |   |  |
| Epistaxis   | Frecuente   | Frecuente                                    |
| Hemoptisis  | Poco frecuente  | Poco frecuente                               |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          |   |  |
| Hemorragia gastrointestinal                                   | Frecuente   | Frecuente                                    |
| Dolor abdominal   | Frecuente   | Poco frecuente                               |
| Diarrea   | Frecuente   | Poco frecuente                               |
| Dispepsia   | Frecuente   | Frecuente                                    |
| Náuseas   | 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   |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                              |   |  |
| 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              |
| Alopecia   | Frecuencia no conocida | Frecuencia no conocida |
| 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 dabigatrán etexilato puede asociarse a un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y la intensidad (incluido un desenlace mortal) varían en función de la localización y del grado o extensión del sangrado y/o anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej., gastrointestinal, genitourinaria) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento con AVK. Por tanto, además de una monitorización clínica adecuada, es útil realizar análisis clínicos de hemoglobina/hematocrito para detectar un sangrado oculto. El riesgo de sangrados puede ser mayor en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos que presentan insuficiencia renal moderada y/o que están recibiendo un tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia o inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y *shock* inexplicable.

Se han notificado con dabigatrán etexilato complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión y nefropatía asociada a anticoagulantes en pacientes con factores de riesgo predisponentes. Por consiguiente, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento anticoagulante. Para pacientes adultos, se dispone de un agente de reversión específico para el 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 12 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 12: Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular**

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

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

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

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

La tabla 13 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotaes agrupados RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la TVP y de la EP. En los estudios agrupados, las variables principales de seguridad de sangrado mayor, sangrado mayor o clínicamente relevante y cualquier sangrado fueron significativamente menores que con la warfarina a un valor nominal alfa del 5 %.

**Tabla 13: Episodios de sangrado en los estudios RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la TVP y de la EP**

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

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

La tabla 14 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-MEDY para evaluar la prevención de la TVP y de la EP. Algunos episodios de sangrado (ESM/ESCR; cualquier sangrado) fueron significativamente más bajos a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

**Tabla 14: Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la TVP y de la EP**

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

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

La tabla 15 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y de la EP. El índice de la combinación de ESM/ESCR y el índice de cualquier sangrado fue significativamente más bajo a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron placebo en comparación con aquellos que recibieron dabigatrán etexilato.

**Tabla 15: Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y de la EP**

|   | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al<br>día | Placebo    | Cociente de<br>riesgos<br>instantáneos frente<br>a placebo<br>(intervalo de<br>confianza del<br>95 %) |
|---|--|------------|---|
| Pacientes tratados  | 684  | 659        |   |
| Episodios de sangrado mayor   | 2 (0,3 %)  | 0          | No se puede<br>calcular*  |
| Sangrado<br>intracraneal  | 0  | 0          | No se puede<br>calcular*  |
| Sangrado GI mayor   | 2 (0,3 %)  | 0          | No se puede<br>calcular*  |
| Sangrado<br>potencialmente<br>mortal                                | 0  | 0          | No se puede<br>calcular*  |
| Episodios de sangrado<br>mayor/sangrados<br>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<br>GI  | 5 (0,7 %)  | 2 (0,3 %)  | 2,38 (0,46, 12,27)  |

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

#### Agranulocitosis y neutropenia

Se han notificado agranulocitosis y neutropenia muy raras veces durante el uso posterior a la aprobación del dabigatrán etexilato. Debido a que las reacciones adversas se notifican en el marco de la vigilancia poscomercialización a partir de una población de tamaño incierto, no es posible determinar de forma fiable su frecuencia. La tasa de notificación estimada fue de 7 acontecimientos por 1 millón de pacientes-años para la agranulocitosis y de 5 acontecimientos por 1 millón de pacientes-años para la neutropenia.

#### Población pediátrica

La seguridad del dabigatrán etexilato en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos se estudió en dos ensayos de fase III (DIVERSITY y 1160.108). En total, se había tratado con dabigatrán etexilato a 328 pacientes pediátricos. Los pacientes recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación de dabigatrán etexilato apropiada para su edad.

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

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

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla 16 muestra las reacciones adversas identificadas en los estudios en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por su sigla en inglés) 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 16: Reacciones adversas**

|  | Frecuencia  |
|--|---|
| Sistema de clasificación de órganos /<br>Término preferente      | tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente<br>en pacientes pediátricos |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                  |   |
| Anemia   | Frecuente   |
| Disminución de hemoglobina                                       | Poco frecuente  |
| Trombocitopenia  | Frecuente   |
| Disminución de hematocrito                                       | Poco frecuente  |
| Neutropenia  | Poco frecuente  |
| Agranulocitosis  | Frecuencia no conocida  |
| Trastornos del sistema inmunológico                              |   |
| Hipersensibilidad medicamentosa                                  | Poco frecuente  |
| Exantema   | Frecuente   |
| Prurito  | Poco frecuente  |
| Reacción anafiláctica  | Frecuencia no conocida  |
| Angioedema   | Frecuencia no conocida  |
| Urticaria  | Frecuente   |
| Broncoespasmo  | Frecuencia no conocida  |
| Trastornos del sistema nervioso                                  |   |
| Hemorragia intracraneal  | Poco frecuente  |
| Trastornos vasculares  |   |
| Hematoma   | Frecuente   |
| Hemorragia   | Frecuencia no conocida  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos              |   |
| Epistaxis  | Frecuente   |
| Hemoptisis   | Poco frecuente  |
| Trastornos gastrointestinales                                    |   |
| Hemorragia gastrointestinal                                      | Poco frecuente  |
| Dolor abdominal  | Poco frecuente  |
| Diarrea  | Frecuente   |
| Dispepsia  | Frecuente   |
| Náuseas  | Frecuente   |
| Hemorragia rectal  | Poco frecuente  |
| Hemorragia hemorroidal   | Frecuencia no conocida  |
| Úlcera gastrointestinal, incluyendo<br>úlcera esofágica          | Frecuencia no conocida  |
| Gastroesofagitis   | Poco frecuente  |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico                           | Frecuente   |
| Vómitos  | Frecuente   |
| Disfagia   | Poco frecuente  |
| Trastornos hepatobiliares  |   |
| Función hepática anómala / Prueba de<br>función hepática anómala | Frecuencia no conocida  |
| Incremento de alanina aminotransferasa                           | Poco frecuente  |
| Incremento de aspartato<br>aminotransferasa                      | Poco frecuente  |
| Incremento de las enzimas hepáticas                              | Frecuente   |
| Hiperbilirrubinemia  | Poco frecuente  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                    |   |
| Hemorragia de la piel  | Poco frecuente  |
| Alopecia   | Frecuente   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo           |   |

|  |                        |
|--|------------------------|
| Hemartrosis  | Frecuencia no conocida |
| Trastornos renales y urinarios   |                        |
| Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria                                      | Poco frecuente         |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                    |                        |
| Hemorragia en el punto de inyección  | Frecuencia no conocida |
| Hemorragia en el punto de entrada del catéter  | Frecuencia no conocida |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |                        |
| Hemorragia traumática  | Poco frecuente         |
| Hemorragia en el lugar de incisión   | Frecuencia no conocida |

#### Reacciones de sangrado

En los dos ensayos de fase III en la indicación de tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, un total de 7 pacientes (2,1 %) experimentaron un episodio de sangrado mayor, 5 pacientes (1,5 %) un episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante y 75 pacientes (22,9 %) un episodio de sangrado menor. La frecuencia de los episodios de sangrado fue, en general, mayor en el grupo de mayor edad (entre 12 y < 18 años: 28,6 %) que en los grupos de menor edad (desde el nacimiento hasta < 2 años: 23,3 %; entre 2 y < 12 años: 16,2 %). Los episodios de sangrado mayor o grave, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

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

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

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

#### Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

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

Para pacientes adultos en situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico del dabigatrán. No se ha establecido la eficacia y seguridad del idarucizumab en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no activados) o de factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos



medicamentos en revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba

de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle (para los límites de TTPa ver sección 4.4, tabla 5) está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Eficacia clínica y seguridad*

##### *Origen étnico*

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

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

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato deriva del estudio RE-LY (Evaluación aleatorizada del tratamiento anticoagulante a largo plazo), un estudio multicéntrico, aleatorizado, con grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ictus y embolia sistémica de moderado a alto. El objetivo principal de este estudio fue determinar si el

dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración combinado de ictus y embolia sistémica. También se analizó la superioridad estadística.

En el estudio RE-LY, un total de 18.113 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años y un índice CHADS<sub>2</sub> medio de 2,1. La población de pacientes fue un 64 % de hombres, un 70 % de caucásicos y un 16 % de asiáticos. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 64,4 % (mediana de TTR 67 %).

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

Las tablas 17-19 muestran los detalles de los resultados clave en la población global.

**Tabla 17: Análisis del primer episodio de ictus o embolia sistémica (criterio principal de valoración) durante el periodo de estudio en RE-LY**

|  | Dabigatrán etexilato<br>110 mg dos veces al día | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al día | Warfarina  |
|--|---|---|------------|
| Sujetos aleatorizados  | 6.015   | 6.076   | 6.022      |
| Ictus y/o embolia<br>sistémica   |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 183 (1,54)                                      | 135 (1,12)                                      | 203 (1,72) |
| Cociente de<br>riesgos<br>instantáneos<br>sobre la<br>warfarina (IC<br>95 %) | 0,89 (0,73, 1,09)                               | 0,65 (0,52, 0,81)                               |            |
| Valor de<br>probabilidad<br>para la<br>superioridad                          | $p = 0,2721$                                    | $p = 0,0001$                                    |            |

% se refiere al índice de episodios anuales

**Tabla 18: Análisis del primer episodio de ictus isquémicos o hemorrágicos durante el periodo de estudio en RE-LY**

|  | Dabigatrán etexilato<br>110 mg dos veces al día | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al día | Warfarina  |
|--|---|---|------------|
| Sujetos aleatorizados                                    | 6.015   | 6.076   | 6.022      |
| Ictus  |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 171 (1,44)                                      | 123 (1,02)                                      | 187 (1,59) |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,91 (0,74, 1,12)                               | 0,64 (0,51, 0,81)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,3553  | 0,0001  |            |
| Embolia sistémica  |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 15 (0,13)                                       | 13 (0,11)                                       | 21 (0,18)  |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,71 (0,37, 1,38)                               | 0,61 (0,30, 1,21)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,3099  | 0,1582  |            |
| Ictus isquémico  |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 152 (1,28)                                      | 104 (0,86)                                      | 134 (1,14) |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 1,13 (0,89, 1,42)                               | 0,76 (0,59, 0,98)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,3138  | 0,0351  |            |
| Ictus hemorrágico  |   |   |            |
| Incidencias (%)  | 14 (0,12)                                       | 12 (0,10)                                       | 45 (0,38)  |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,31 (0,17, 0,56)                               | 0,26 (0,14, 0,49)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,0001  | <0,0001   |            |

% se refiere al índice de episodios anuales

**Tabla 19: Análisis de la supervivencia por cualquier causa y cardiovascular durante el periodo de estudio en RE-LY**

|  | Dabigatrán etexilato<br>110 mg dos veces al día | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al día | Warfarina  |
|--|---|---|------------|
| Sujetos aleatorizados                                    | 6.015   | 6.076   | 6.022      |
| Mortalidad por cualquier causa                           |   |   |            |
| Incidenias (%)   | 446 (3,75)                                      | 438 (3,64)                                      | 487 (4,13) |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,91 (0,80, 1,03)                               | 0,88 (0,77, 1,00)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,1308  | 0,0517  |            |
| Mortalidad vascular                                      |   |   |            |
| Incidenias (%)   | 289 (2,43)                                      | 274 (2,28)                                      | 317 (2,69) |
| Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %) | 0,90 (0,77, 1,06)                               | 0,85 (0,72, 0,99)                               |            |
| valor de probabilidad                                    | 0,2081  | 0,0430  |            |

% se refiere al índice de episodios anuales

Las tablas 20-21 muestran los resultados de los principales criterios de valoración de la eficacia y la seguridad en las subpoblaciones relevantes:

Para el criterio principal de valoración, ictus y embolia sistémica, no se identificaron subgrupos (p. ej., edad, peso, sexo, función renal, raza, etc.) con un cociente de riesgos diferente en comparación con la warfarina.

**Tabla 20: Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para ictus/embolia sistémica por subgrupos**

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

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

interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice CHADS<sub>2</sub>.

**Tabla 21: Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para sangrados mayores por subgrupos**

| Criterio de valoración | Dabigatrán etexilato<br>110 mg dos veces al día vs.<br>warfarina | Dabigatrán etexilato<br>150 mg dos veces al día vs.<br>warfarina |
|------------------------|--|--|
| Edad (años)            |  |  |
| < 65                   | 0,32 (0,18, 0,57)  | 0,35 (0,20, 0,61)  |
| 65 ≤ y < 75            | 0,71 (0,56, 0,89)  | 0,82 (0,66, 1,03)  |
| ≥ 75                   | 1,01 (0,84, 1,23)  | 1,19 (0,99, 1,43)  |
| ≥ 80                   | 1,14 (0,86, 1,51)  | 1,35 (1,03, 1,76)  |
| ACr (ml/min)           |  |  |
| 30 ≤ y < 50            | 1,02 (0,79, 1,32)  | 0,94 (0,73, 1,22)  |
| 50 ≤ y < 80            | 0,75 (0,61, 0,92)  | 0,90 (0,74, 1,09)  |
| ≥ 80                   | 0,59 (0,43, 0,82)  | 0,87 (0,65, 1,17)  |
| Uso de AAS             | 0,84 (0,69, 1,03)  | 0,97 (0,79, 1,18)  |
| Uso de clopidogrel     | 0,89 (0,55, 1,45)  | 0,92 (0,57, 1,48)  |

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

El estudio de extensión de RE-LY (RELY-ABLE) proporcionó información adicional de seguridad para una cohorte de pacientes que continuaron con la misma dosis de dabigatrán etexilato que se les asignó en el ensayo RE-LY. Los pacientes se consideraron idóneos para el ensayo RELY-ABLE si no habían suspendido permanentemente el medicamento en el momento de la última visita del estudio RE-LY. Los pacientes incluidos continuaron recibiendo la misma dosis de dabigatrán etexilato doble ciego asignada aleatoriamente en RE-LY, hasta 43 meses de seguimiento después del estudio RE-LY (media total de seguimiento RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 años). Se incluyeron 5.897 pacientes, representando el 49 % de pacientes originalmente asignados al azar para recibir dabigatrán etexilato en RE-LY y un 86 % de los pacientes considerados idóneos en RELY-ABLE.

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

Las tasas de acontecimientos, incluyendo hemorragia mayor y otros episodios hemorrágicos, fueron consistentes con las observadas en el estudio RE-LY.

#### *Datos de estudios observacionales*

En un estudio observacional (GLORIA-AF) se recopilaban de forma prospectiva (en su segunda fase) datos de seguridad y eficacia en pacientes con FANV recién diagnosticada tratados con dabigatrán etexilato en la práctica clínica. En el estudio se incluyó a 4.859 pacientes tratados con dabigatrán etexilato (el 55 % tratado con 150 mg dos veces al día, el 43 % tratado con 110 mg dos veces al día y el 2 % tratado con 75 mg dos veces al día). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 2 años. La puntuación media del índice CHADS<sub>2</sub> y de la escala HAS-BLED fue de 1,9 y 1,2, respectivamente. El tiempo medio de seguimiento del tratamiento fue de 18,3 meses. Se produjo hemorragia mayor en 0,97 por 100 años-paciente. Se notificó hemorragia potencialmente mortal en 0,46 por 100 años-paciente, hemorragia intracraneal en 0,17 por 100 años-paciente y hemorragia gastrointestinal en 0,60 por 100 años-paciente. Se produjo ictus en 0,65 por 100 años-paciente.

Además, en un estudio observacional (Graham DJ *et al.*, Circulation. 2015;131:157-164) en más de 134.000 pacientes de edad avanzada con FANV en Estados Unidos (que proporcionó más de 37.500 años-paciente de tiempo de seguimiento del tratamiento), el dabigatrán etexilato (84 % de los pacientes tratados con 150 mg dos veces al día, 16 % de los pacientes tratados con 75 mg dos veces al día) se asoció a una reducción del riesgo de ictus isquémico (cociente de riesgos instantáneos 0,80, intervalo de confianza del 95 % [IC] 0,67-0,96), hemorragia intracraneal (cociente de riesgos

instantáneos 0,34, IC 0,26-0,46) y mortalidad (cociente de riesgos instantáneos 0,86, IC 0,77-0,96) y a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (cociente de riesgos instantáneos 1,28, IC 1,14-1,44) en comparación con la warfarina. No se observaron diferencias en cuanto al sangrado mayor (cociente de riesgos instantáneos 0,97, IC 0,88-1,07).

Estas observaciones en la práctica clínica coinciden con el perfil de seguridad y eficacia establecido para el dabigatrán etexilato en el estudio RE-LY en esta indicación.

#### *Pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular*

Se realizó un estudio exploratorio, prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico con evaluación ciega de las variables adjudicadas a nivel central (RE-CIRCUIT) en 704 pacientes que estaban recibiendo tratamiento anticoagulante estable. El estudio comparaba el tratamiento ininterrumpido con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día con el tratamiento ininterrumpido con warfarina ajustada en función del INR en la ablación con catéter de una fibrilación auricular paroxística o persistente. De los 704 pacientes incluidos, 317 se sometieron a ablación de la fibrilación auricular siendo tratados con dabigatrán ininterrumpido y 318 se sometieron a ablación de la fibrilación auricular siendo tratados con warfarina ininterrumpida. Todos los pacientes se sometieron a una ecocardiografía transesofágica (ETE) previamente a la ablación con catéter. La variable principal (sangrado mayor adjudicado conforme a los criterios de la ISTH) se produjo en 5 (1,6 %) pacientes del grupo de dabigatrán etexilato y en 22 (6,9 %) pacientes del grupo de warfarina (diferencia de riesgo -5,3 %; IC del 95 % -8,4, -2,2;  $p = 0,0009$ ). No se produjo ningún episodio (combinado) de ictus/embolia sistémica/AIT en el grupo de dabigatrán etexilato y solo se produjo un episodio (AIT) en el grupo de warfarina desde el momento de la ablación hasta 8 semanas después de la misma. Este estudio exploratorio demostró que, en el contexto de la ablación, dabigatrán etexilato se asociaba a una reducción significativa del índice de episodios de sangrado mayor en comparación con la warfarina ajustada en función del INR.

#### *Pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular*

Se llevó a cabo un estudio (fase IIIb) prospectivo, aleatorizado, abierto con variable ciega (PROBE) para evaluar el tratamiento doble con dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor (antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub>) frente al tratamiento triple con warfarina (ajustada a un INR de 2,0 a 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS en 2.725 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular (RE-DUAL PCI). Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día, tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día o tratamiento triple con warfarina. Los pacientes de edad avanzada de fuera de los Estados Unidos ( $\geq 80$  años de edad para todos los países;  $\geq 70$  años de edad para Japón) fueron asignados de manera aleatoria al grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg o al grupo de tratamiento triple con warfarina. La variable principal fue una variable combinada de sangrado mayor adjudicado conforme a los criterios de la ISTH o episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante.

La incidencia de la variable principal fue del 15,4 % (151 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente al 26,9 % (264 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,52; IC del 95 %: 0,42, 0,63;  $p < 0,0001$  para no inferioridad y  $p < 0,0001$  para superioridad) y del 20,2 % (154 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente al 25,7 % (196 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,72; IC del 95 %: 0,58, 0,88;  $p < 0,0001$  para no inferioridad y  $p = 0,002$  para superioridad). Como parte del análisis descriptivo, se observaron menos episodios de sangrado mayor en la puntuación del riesgo de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI, por sus siglas en inglés) en ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato que en el grupo de tratamiento triple con warfarina: 14 episodios (1,4 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 37 episodios (3,8 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,37; IC del 95 %: 0,20, 0,68;  $p = 0,002$ ) y 16 episodios (2,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 30 episodios (3,9 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,51; IC del 95 %: 0,28, 0,93;  $p = 0,03$ ). Ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato presentaron menores tasas de sangrado intracraneal que el

grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente: 3 episodios (0,3 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 10 episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,30; IC del 95 %: 0,08, 1,07;  $p = 0,06$ ) y 1 episodio (0,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 8 episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,12; IC del 95 %: 0,02, 0,98;  $p = 0,047$ ). La incidencia de la variable combinada de eficacia de muerte, episodios tromboembólicos (infarto de miocardio, ictus o embolia sistémica) o revascularización no planificada en los dos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato juntos fue no inferior a la del grupo de tratamiento triple con warfarina (13,7 % frente al 13,4 %, respectivamente; CRI de 1,04; IC del 95 %: 0,84, 1,29;  $p = 0,0047$  para no inferioridad). No se observaron diferencias estadísticas en los componentes individuales de las variables de eficacia entre los grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato y el grupo de tratamiento triple con warfarina.

Este estudio demostró que el tratamiento doble con dabigatrán etexilato y un antagonista del receptor P2Y12 redujo de forma significativa el riesgo de sangrado frente al tratamiento triple con warfarina, con no inferioridad para el combinado de episodios tromboembólicos, en los pacientes con fibrilación auricular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular.

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

Se ha investigado la eficacia y la seguridad en dos estudios replicados, con grupos paralelos, doble ciego, aleatorizados y multicéntricos: RE-COVER y RE-COVER II. Estos estudios compararon el dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) con la warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0) en pacientes con TVP aguda y/o EP. El objetivo principal de estos estudios fue determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la ocurrencia de la variable principal compuesta de TVP sintomática recurrente y/o EP y muertes relacionadas durante el período de tratamiento de 6 meses.

En los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II, se aleatorizaron un total de 5.153 pacientes y se trataron 5.107.

La duración del tratamiento con una dosis fija de dabigatrán fue de 174,0 días sin monitorización de la coagulación. Para los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana del tiempo en el rango terapéutico (INR de 2,0 a 3,0) fue de 60,6 %.

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



**Tabla 22: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para los estudios conjuntos RECOVER y RE-COVER II**

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

*Prevención de la TVP y de la EP en adultos (prevención de TVP/EP)*

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

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

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

**Tabla 23: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para el estudio RE-MEDY**

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

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

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

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

**Tabla 24: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para el estudio RE-SONATE**

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

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

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

## Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene dabigatrán etexilato en todos los grupos de la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

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

En total, se había aleatorizado a 267 pacientes. De ellos, 176 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato y 90 pacientes conforme al tratamiento habitual (1 paciente aleatorizado no fue tratado). 168 pacientes tenían entre 12 y menos de 18 años de edad, 64 pacientes entre 2 y menos de 12 años, y 35 pacientes tenían menos de 2 años.

De los 267 pacientes aleatorizados, 81 pacientes (45,8 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 38 pacientes (42,2 %) del grupo del tratamiento habitual cumplían los criterios de la variable principal combinada (resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de TEV asociado a mortalidad). La diferencia correspondiente en las tasas demostró la no inferioridad del dabigatrán etexilato frente al tratamiento habitual. Por lo general también se observaron resultados homogéneos entre los subgrupos: no se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento para los subgrupos en función de la edad, el sexo, la región y la presencia de ciertos factores de riesgo. Para los tres rangos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que cumplían la variable principal de la eficacia en los grupos del dabigatrán etexilato y del tratamiento habitual, respectivamente, fueron 13/22 (59,1 %) y 7/13 (53,8 %) para los pacientes desde el nacimiento hasta < 2 años, 21/43 (48,8 %) y 12/21 (57,1 %) para los pacientes de entre 2 y < 12 años y 47/112 (42,0 %) y 19/56 (33,9 %) para los pacientes de entre 12 y < 18 años.

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

Se realizó un estudio de seguridad de fase III, multicéntrico, abierto, de cohortes prospectivas y con un solo grupo (1160.108) para evaluar la seguridad del dabigatrán etexilato para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requerían anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmado (durante al menos 3 meses) o tras completar el estudio DIVERSITY. Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación apropiada para la edad (cápsulas, granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato hasta la resolución del factor de riesgo clínico o hasta un máximo de 12 meses. Las variables principales del estudio incluían la recurrencia

del TEV, episodios de sangrado mayor y menor y la mortalidad (global y relacionada con episodios trombóticos o tromboembólicos) a los 6 y 12 meses. Los acontecimientos relacionados con los criterios de valoración fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente sujeto a enmascaramiento.

En total, 214 pacientes entraron en el estudio; de ellos, 162 pacientes en el rango de edad 1 (entre 12 y menos de 18 años de edad), 43 pacientes en el rango de edad 2 (entre 2 y menos de 12 años de edad) y 9 pacientes en el rango de edad 3 (desde el nacimiento hasta menos de 2 años de edad). Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron un TEV recurrente confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento. Se notificaron episodios de sangrado confirmados por adjudicación durante el período de tratamiento en 48 pacientes (22,5 %) en los primeros 12 meses. La mayoría de los episodios de sangrado fueron menores. En 3 pacientes (1,4 %) se produjo un episodio de sangrado mayor confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. En 3 pacientes (1,4 %) se notificó un sangrado NMCR confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. No se produjo ninguna muerte durante el tratamiento. Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron síndrome posttrombótico (SPT) o un empeoramiento de un SPT en los primeros 12 meses.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

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

### Absorción

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

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

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

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

### Distribución

Se observó una baja unión del dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34-35 %). El volumen de distribución del dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada del dabigatrán.

### Biotransformación

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

### Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observó una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis. Como se muestra en la tabla 25, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

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

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

**Tabla 25: Semivida del dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal**

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

Además, se evaluó la exposición al dabigatrán (a las concentraciones mínima y máxima) en un estudio farmacocinético prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina [ACr] de 15-30 ml/min) que recibieron 75 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. Esta pauta posológica dio lugar a una media geométrica de la concentración mínima de 155 ng/ml (CV geométrico del 76,9 %) medida justo antes de la administración de la siguiente dosis y a una media geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico del 70,6 %) medida dos horas después de la administración de la última dosis.

Se investigó el aclaramiento del dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes adultos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 ml/min, con una duración de 4 horas y un flujo sanguíneo de 200 ml/min o 350-390 ml/min. Esto resultó en una eliminación del 50 % al 60 % de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de sustancia eliminada mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo sanguíneo de 300 ml/min. La actividad anticoagulante del dabigatrán

disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

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

La mediana del ACr en el estudio RE-COVER fue de 100,34 ml/min. El 21,7 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal leve (ACr > 50-< 80 ml/min) y el 4,5 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas preadministración en el estado estacionario de 1,7 veces y 3,4 veces mayores en comparación con los pacientes con un ACr > 80 ml/min, respectivamente. Se observaron valores similares para el ACr en el estudio RE-COVER II.

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Peso corporal

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

#### Sexo

En pacientes con fibrilación auricular, las mujeres tuvieron de media unas concentraciones mínima y posdosificación un 30 % mayores. No se requiere ajuste de dosis (ver sección 4.2).

#### Origen étnico

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

#### Población pediátrica

La administración oral de dabigatrán etexilato conforme al algoritmo posológico definido en el protocolo dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en adultos con TVP/EP. De acuerdo con el análisis agrupado de los datos farmacocinéticos de los estudios DIVERSITY y 1160.108, la media geométrica de la exposición mínima observada fue de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml y 99,1 ng/ml en pacientes pediátricos con TEV de entre 0 y < 2 años de edad, entre 2 y < 12 años de edad y entre 12 y < 18 años de edad, respectivamente.

## Interacciones farmacocinéticas

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Wistar Han, la mortalidad se asoció a episodios de sangrado a exposiciones similares a las que se observó sangrado en animales adultos. En ratas adultas y jóvenes, la mortalidad se considera relacionada con la actividad farmacológica exagerada del dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y la manipulación. Los datos del estudio de toxicidad juvenil no indicaron un aumento de la sensibilidad a la toxicidad ni ninguna toxicidad específica de los animales jóvenes.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Ácido tartárico (E334)

Hipromelosa (E464)

Talco (E553b)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Croscarmelosa sódica (E468)

Estearato de magnesio (E572)

#### Cubierta de la cápsula

Dióxido de titanio (E171)

Hipromelosa (E464)

#### Tinta de impresión negra

Shellac (E904)

Propilenglicol (E1520)

Óxido de hierro negro (E172)



Hidróxido de potasio (E525)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años

Frasco: una vez abierto, 60 días

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE de 10, 30, 60 y 180 cápsulas duras en un envase de cartón.

Blísteres unidos perforados de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE de 10 × 1, 30 × 1, 60 × 1 y 180 × 1 cápsulas duras en un envase de cartón.

Frasco de polipropileno con cierre a prueba de niños con 60 cápsulas duras en un envase de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

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

EU/1/22/1665/017  
EU/1/22/1665/018  
EU/1/22/1665/019  
EU/1/22/1665/020  
EU/1/22/1665/021  
EU/1/22/1665/022  
EU/1/22/1665/023  
EU/1/22/1665/024  
EU/1/22/1665/027

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

Fecha de la primera autorización: 26 mayo 2023

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe facilitar un material informativo para cada una de las indicaciones terapéuticas, dirigiéndose a todos los médicos que puedan

prescribir/utilizar Dabigatran etexilato Accord. Este material informativo tiene el objetivo de concienciar sobre el riesgo potencial de sangrado durante el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord y de proporcionar una guía de cómo gestionar este riesgo.

El TAC debe acordar el contenido y el formato del material informativo, junto con un plan de comunicación, con la autoridad nacional competente antes de la distribución de dicho material informativo. El material informativo debe estar disponible para su distribución para todas las indicaciones terapéuticas antes del lanzamiento en el Estado Miembro.

El material informativo para el médico debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía de Prescripción
- Tarjetas de Información al Paciente

La Guía de Prescripción debe contener los siguientes mensajes clave de seguridad:

- Detalles de las poblaciones con un riesgo potencial de sangrado más alto.
- Información sobre los medicamentos que están contraindicados o que se deben usar con precaución debido a un mayor riesgo de sangrado y/o una mayor exposición al dabigatrán.
- Contraindicación en pacientes con prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.
- Tablas de posología para las diferentes formas farmacéuticas (solo para el TEV pediátrico).
- Recomendaciones para la medición de la función renal.
- Recomendaciones para la reducción de la dosis en las poblaciones de riesgo (solo para las indicaciones en adultos).
- Gestión de los casos de sobredosis.
- El uso de pruebas de coagulación y su interpretación.
- Que se debe facilitar a todos los pacientes una Tarjeta de información al paciente y se les debe aconsejar sobre:
  - signos o síntomas de sangrado y cuándo es necesario solicitar la atención de un profesional sanitario,
  - la importancia de la adhesión al tratamiento,
  - la necesidad de llevar la Tarjeta de información al paciente con ellos en todo momento,
  - la necesidad de informar a los profesionales sanitarios sobre todos los medicamentos que esté tomando actualmente,
  - la necesidad de informar a los profesionales sanitarios de que se está tomando Dabigatran etexilato Accord si necesitan someterse a cirugía o a un procedimiento invasivo.
- Instrucciones de cómo tomar Dabigatran etexilato Accord.

El TAC debe facilitar también una tarjeta de información al paciente en cada envase del medicamento, el texto de la cual se incluye en el Anexo III.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA PARA BLÍSTER DE 75 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 75 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura  
10 cápsulas  
30 cápsulas  
60 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.  
Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/001-003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS</b> |
|--|

|                         |
|-------------------------|
| <b>BLÍSTER DE 75 mg</b> |
|-------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

Dabigatran etexilato Accord 75 mg cápsulas  
dabigatrán etexilato

|   |
|---|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---|

Accord

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE BLÍSTER UNIDOSIS DE 75 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 75 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

10 x 1 cápsulas

30 x 1 cápsulas

60 x 1 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/004-006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS</b> |
|--|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>BLÍSTER UNIDOSIS DE 75 mg</b> |
|----------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

Dabigatran etexilato Accord 75 mg cápsulas  
dabigatrán etexilato

|   |
|---|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---|

Accord

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA PARA FRASCO DE 75 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 75 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

cápsula dura  
60

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.  
Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Después de abierto, el frasco puede usarse hasta un máximo de 60 días.  
Fecha de apertura inicial:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/025

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****ETIQUETA DE FRASCO DE 75 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 75 mg cápsulas  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

60 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Después de abierto, el frasco puede usarse hasta un máximo de 60 días.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/025

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA PARA BLÍSTER DE 110 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

10 cápsulas duras  
30 cápsulas duras  
60 cápsulas duras  
100 cápsulas duras  
180 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.  
Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/007-011

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS</b> |
|--|

|                          |
|--------------------------|
| <b>BLÍSTER DE 110 mg</b> |
|--------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

Dabigatran etexilato Accord 110 mg cápsulas  
dabigatrán etexilato

|   |
|---|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---|

Accord

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****BLÍSTER UNIDOSIS PARA 110 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

10 x 1 cápsulas  
30 x 1 cápsulas  
60 x 1 cápsulas  
100 x 1 cápsulas  
180 x 1 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.  
Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/012-016

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS</b> |
|--|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>BLÍSTER UNIDOSIS DE 110 mg</b> |
|-----------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

Dabigatran etexilato Accord 110 mg cápsulas  
dabigatrán etexilato

|   |
|---|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---|

Accord

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE FRASCO DE 110 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

60 cápsulas.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.  
Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Después de abierto, el frasco puede usarse hasta un máximo de 60 días.  
Fecha de apertura inicial:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/026

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****ETIQUETA DE FRASCO DE 110 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg cápsulas  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsulas duras  
60 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.  
Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Después de abierto, el frasco puede usarse hasta un máximo de 60 días.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/026

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE BLÍSTER DE 150 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

10 cápsulas  
30 cápsulas  
60 cápsulas  
180 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.  
Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/017-020

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

|  |
|--|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS</b> |
|--|

|                          |
|--------------------------|
| <b>BLÍSTER DE 150 mg</b> |
|--------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

|   |
|---|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---|

Accord

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA DE BLÍSTER UNIDOSIS DE 150 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

10 x 1 cápsulas  
30 x 1 cápsulas  
60 x 1 cápsulas  
180 x 1 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.  
Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/021-024

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



|  |
|--|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES BLANCOS O TIRAS</b> |
|--|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>BLÍSTER UNIDOSIS DE 150 mg</b> |
|-----------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b> |
|----------------------------------|

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas  
dabigatrán etexilato

|   |
|---|
| <b>2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> |
|---|

Accord

|                              |
|------------------------------|
| <b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b> |
|------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DE LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. OTROS</b> |
|-----------------|

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA DE FRASCO DE 150 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas duras  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

60 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.  
Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Después de abierto, el frasco puede usarse hasta un máximo de 60 días.  
Fecha de apertura inicial:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/027

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****ETIQUETA DE FRASCO DE 150 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas  
dabigatrán etexilato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

60 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Tráguela entera, no mastique ni abra la cápsula.

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Tarjeta de información para el paciente en el interior.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Después de abierto, el frasco puede usarse hasta un máximo de 60 días.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1665/027

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Dabigatran etexilato Accord 75 mg cápsulas duras** dabigatrán etexilato

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Dabigatran etexilato Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatran etexilato Accord
3. Cómo tomar Dabigatran etexilato Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dabigatran etexilato Accord
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Dabigatran etexilato Accord y para qué se utiliza**

Dabigatran etexilato Accord contiene el principio activo dabigatrán etexilato y pertenece a un grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la formación de coágulos de sangre.

Dabigatran etexilato Accord se utiliza en adultos para:

- evitar la formación de coágulos de sangre en las venas tras una artroplastia de rodilla o cadera.

Dabigatran etexilato Accord se utiliza en niños para:

- tratar los coágulos de sangre y evitar que se vuelvan a formar coágulos de sangre.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatran etexilato Accord**

##### **No tome Dabigatran etexilato Accord**

- si es alérgico al dabigatrán etexilato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su función renal está muy reducida.
- si actualmente padece hemorragias.
- si tiene alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves (p. ej., úlcera de estómago, lesión o hemorragia cerebral, intervención quirúrgica reciente del cerebro o de los ojos).
- si es propenso a sangrar. Esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos.
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej., warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante, mientras tenga un catéter venoso o arterial y se le administre heparina a través de este catéter para mantenerlo abierto o mientras su latido cardíaco normal se esté

- restableciendo mediante un procedimiento denominado ablación con catéter para fibrilación auricular.
- si la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado que pueda ser mortal.
- si está tomando ketoconazol oral o itraconazol, medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos.
- si está tomando ciclosporina oral, un medicamento utilizado para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante.
- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para tratar el latido cardíaco anormal.
- si está tomando un producto de asociación de glecaprevir y pibrentasvir, un medicamento antiviral que se usa para tratar la hepatitis C.
- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial que requiere tratamiento anticoagulante permanente.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Dabigatran etexilato Accord. Durante el tratamiento con este medicamento también puede necesitar consultar a su médico si experimenta algún síntoma o si se tiene que someter a cirugía.

**Informe a su médico** si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo:
  - si recientemente ha padecido hemorragias.
  - si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
  - si ha sufrido una lesión grave (p. ej., una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico).
  - si padece una inflamación del esófago o del estómago.
  - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico en el esófago.
  - si está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Consulte “Otros medicamentos y Dabigatran etexilato Accord” más adelante.
  - si está utilizando medicamentos antiinflamatorios como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno o piroxicam.
  - si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).
  - si sabe que tiene el funcionamiento de los riñones disminuido o si sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro [concentrada] / con espuma).
  - si es mayor de 75 años.
  - si es un paciente adulto y pesa 50 kg o menos.
  - solo si se utiliza en niños: si el niño tiene una infección en el cerebro o alrededor de este.
- Si ha sufrido un ataque al corazón o si le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de sufrir un ataque al corazón.
- Si padece una enfermedad del hígado asociada a cambios en los análisis de sangre. El uso de este medicamento no se recomienda en este caso.

### **Tenga especial cuidado con Dabigatran etexilato Accord**

- Si tiene que someterse a una intervención quirúrgica:  
En este caso, Dabigatran etexilato Accord debe interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención quirúrgica. Es muy importante que tome Dabigatran etexilato Accord antes y después de la intervención quirúrgica exactamente en los momentos que le haya indicado su médico.



- Si una intervención quirúrgica requiere la colocación de un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal o para la reducción del dolor):
  - Es muy importante que tome Dabigatran etexilato Accord antes y después de la intervención quirúrgica exactamente en los momentos que le haya indicado su médico.
  - Informe a su médico inmediatamente si presenta entumecimiento o debilidad en las piernas o problemas intestinales o en la vejiga después del final de la anestesia, ya que dicha situación requiere una atención urgente.
- Si se cae o lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza. Solicite asistencia médica urgente. Puede necesitar que un médico le examine, ya que puede tener un mayor riesgo de sangrado.
- Si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

### Otros medicamentos y Dabigatran etexilato Accord

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. **En particular, debe informar a su médico antes de tomar Dabigatran etexilato Accord si está tomando alguno de los medicamentos indicados a continuación:**

- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p. ej., warfarina, fenprocumón, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabán, ácido acetilsalicílico)
- Medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej., ketoconazol, itraconazol), salvo si solo se aplican en la piel
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del latido anormal del corazón (p. ej., amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo)  
Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo, es posible que su médico le indique que utilice una dosis reducida de Dabigatran etexilato Accord según la enfermedad para la que se le haya recetado. Ver también sección 3.
- Medicamentos para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante (p. ej., tacrolimus, ciclosporina)
- Un producto combinado de glecaprevir y pibrentasvir (un medicamento antiviral que se usa para tratar la hepatitis C)
- Medicamentos antiinflamatorios y calmantes del dolor (p. ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una planta medicinal para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- Rifampicina o claritromicina (dos antibióticos)
- Medicamentos antivirales para el SIDA (p. ej., ritonavir)
- Ciertos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (p. ej., carbamazepina, fenitoína)

### Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Dabigatran etexilato Accord sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar este medicamento si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si está en edad fértil debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord.

## Conducción y uso de máquinas

Dabigatran etexilato Accord no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### Dabigatran etexilato Accord contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, lo que significa que está esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo tomar Dabigatran etexilato Accord

Dabigatran etexilato Accord cápsulas duras se puede usar en adultos y niños de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras. Otras formas farmacéuticas apropiadas, como los gránulos recubiertos, se encuentran disponibles para el tratamiento de niños menores de 12 años cuando sean capaces de ingerir alimentos blandos.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

### Tome Dabigatran etexilato Accord según lo recomendado para las siguientes situaciones:

#### Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera

La dosis recomendada es de **220 mg una vez al día** (administrados en forma de 2 cápsulas de 110 mg).

Si su **función renal está disminuida** en más de la mitad o si tiene **75 años de edad o más**, la dosis recomendada es de **150 mg una vez al día** (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando medicamentos que contienen **amiodarona, quinidina o verapamilo** la dosis recomendada es de **150 mg una vez al día** (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando **medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida** en más de la mitad, se le deberá indicar una dosis de Dabigatran etexilato Accord reducida de **75 mg** debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.

En ambos tipos de cirugía, el tratamiento no debe iniciarse si hay sangrado en el lugar de la cirugía. Si el tratamiento no puede iniciarse hasta el día posterior a la operación, la dosificación debe iniciarse con 2 cápsulas una vez al día.

#### Después de una artroplastia de rodilla

Debe iniciar el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

#### Después de una artroplastia de cadera

Debe iniciar el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

## Tratamiento de los coágulos de sangre y prevención de que se vuelvan a formar coágulos de sangre en niños

**Dabigatran etexilato Accord se debe tomar dos veces al día**, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de administración debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada depende del peso y la edad. Su médico determinará la dosis correcta. Es posible que su médico le ajuste la dosis durante el tratamiento. Siga usando todos los demás medicamentos a menos que su médico le indique que deje de usar alguno.

La Tabla 1 muestra la dosis única y las dosis totales de Dabigatran etexilato Accord en miligramos (mg) a administrar. Las dosis dependen del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente.

Tabla 1: Tabla de posología para Dabigatran etexilato Accord cápsulas

| Combinaciones de peso / edad |                  | Dosis única<br>en mg | Dosis total diaria<br>en mg |
|------------------------------|------------------|----------------------|-----------------------------|
| Peso en kg                   | Edad en años     |                      |                             |
| 11 a menos de 13             | 8 a menos de 9   | 75                   | 150                         |
| 13 a menos de 16             | 8 a menos de 11  | 110                  | 220                         |
| 16 a menos de 21             | 8 a menos de 14  | 110                  | 220                         |
| 21 a menos de 26             | 8 a menos de 16  | 150                  | 300                         |
| 26 a menos de 31             | 8 a menos de 18  | 150                  | 300                         |
| 31 a menos de 41             | 8 a menos de 18  | 185                  | 370                         |
| 41 a menos de 51             | 8 a menos de 18  | 220                  | 440                         |
| 51 a menos de 61             | 8 a menos de 18  | 260                  | 520                         |
| 61 a menos de 71             | 8 a menos de 18  | 300                  | 600                         |
| 71 a menos de 81             | 8 a menos de 18  | 300                  | 600                         |
| 81 kg o más                  | 10 a menos de 18 | 300                  | 600                         |

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

- 300 mg: dos cápsulas de 150 mg o  
cuatro cápsulas de 75 mg
- 260 mg: una cápsula de 110 mg más una cápsula de 150 mg o  
una cápsula de 110 mg más dos cápsulas de 75 mg
- 220 mg: dos cápsulas de 110 mg
- 185 mg: una cápsula de 75 mg más una cápsula de 110 mg
- 150 mg: una cápsula de 150 mg o  
dos cápsulas de 75 mg

### **Cómo tomar Dabigatran etexilato Accord**

Dabigatran etexilato Accord se puede tomar con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la liberación en el estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para tomar solo su contenido ya que ello puede aumentar el riesgo de hemorragia.

### **Cambio del tratamiento anticoagulante**

No cambie su tratamiento anticoagulante sin instrucciones específicas de su médico.

### **Si toma más Dabigatran etexilato Accord del que debe**

Tomar demasiada cantidad de este medicamento aumenta el riesgo de hemorragia. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si ha tomado demasiadas cápsulas. Hay disponibles opciones de tratamiento específicas.

## **Si olvidó tomar Dabigatran etexilato Accord**

### Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera

Tome las restantes dosis diarias de Dabigatran etexilato Accord a la misma hora del siguiente día. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### Tratamiento de los coágulos de sangre y prevención de que se vuelvan a formar coágulos de sangre en niños

Una dosis olvidada se puede tomar hasta 6 horas antes de la próxima dosis.

Se debe omitir una dosis olvidada si el tiempo restante antes de la próxima dosis es inferior a 6 horas.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord**

Tome Dabigatran etexilato Accord exactamente como le ha sido prescrito. No interrumpa su tratamiento con este medicamento sin consultar primero a su médico, ya que el riesgo de desarrollo de un coágulo de sangre podría ser mayor si interrumpiera el tratamiento demasiado pronto. Póngase en contacto con su médico si presenta indigestión después de tomar Dabigatran etexilato Accord.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dabigatran etexilato Accord actúa sobre la coagulación de la sangre; por lo tanto, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con signos como cardenales o hemorragias. Pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave, que constituyen los efectos adversos más graves y que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. En algunos casos estos sangrados pueden no ser evidentes.

Si experimenta cualquier episodio de sangrado que no para por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo (debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable), consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede decidir mantenerle en estrecha observación o cambiarle el medicamento.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta una reacción alérgica grave que le provoca dificultad para respirar o mareo.

Los posibles efectos adversos se detallan a continuación, agrupados según la frecuencia en que se presentan.

### Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Anomalías en las pruebas de función hepática

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- El sangrado puede ser por la nariz, en el estómago o el intestino, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), de hemorroides, del recto, bajo la piel, de una articulación, de o tras una lesión o después de una operación
- Formación de hematomas o de cardenales tras una operación
- Detección de sangre en heces en una prueba de laboratorio

- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Reacción alérgica
- Vómitos
- Deposiciones sueltas o líquidas frecuentes
- Sentir ganas de vomitar
- Supuración de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica)
- Aumento de enzimas hepáticas
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

**Raros** (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Sangrado
- El sangrado puede ser en el cerebro, en el lugar de una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Supuración sanguinolenta del lugar de entrada de un catéter en una vena
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre después de una operación
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Dolor en el abdomen o dolor de estómago
- Indigestión
- Dificultad para tragar
- Líquido saliendo de una herida
- Líquido saliendo de una herida tras una operación

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Disminución del número o incluso ausencia de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- Caída del cabello

Tratamiento de los coágulos de sangre y prevención de que se vuelvan a formar coágulos de sangre en niños

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Formación de hematomas
- Hemorragia nasal
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Vómitos
- Sentir ganas de vomitar
- Deposiciones sueltas o líquidas frecuentes
- Indigestión
- Caída del cabello

- Aumento de enzimas hepáticas

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución del número de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- El sangrado puede ser en el estómago o el intestino, del cerebro, del recto, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Picor
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Dolor en el abdomen o dolor de estómago
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reacción alérgica
- Dificultad para tragar
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Falta de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Sangrado
- El sangrado puede ser en una articulación o en una herida, en una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- El sangrado puede ser de hemorroides
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Anomalías en las pruebas de función hepática

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Dabigatran etexilato Accord**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el blíster o el frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

Después de abierto por primera vez, el frasco puede usarse hasta un máximo de 60 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Dabigatran etexilato Accord**

- El principio activo es dabigatrán. Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).
- Los demás componentes son ácido tartárico, hipromelosa (E464), talco (E553b), hidroxipropilcelulosa (E463), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E572) (ver sección 2 “Dabigatran etexilato Accord contiene sodio”).
- La cubierta de la cápsula contiene dióxido de titanio (E171) e hipromelosa (E464)
- La tinta de impresión negra contiene shellac (E904), propilenglicol (E1520), óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio (E525).

### **Aspecto del producto y contenido del envase de Dabigatran etexilato Accord**

Dabigatran etexilato Accord 75 mg es una cápsula dura de tamaño “2” (aprox. 18 x 6 mm) con tapa opaca de color blanco con “MD” impreso y cuerpo opaco de color blanco con “75” impreso en tinta negra, que contiene una mezcla de pellets de color blanco a amarillo claro y granulado de color amarillo claro.

Las cápsulas duras de Dabigatran etexilato Accord 75 mg están disponibles en envases con blísteres de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE que contienen 10, 30 y 60 cápsulas por caja.

Las cápsulas duras de Dabigatran etexilato Accord 75 mg están disponibles en envases con blísteres unidos perforados de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE que contienen 10 x 1, 30 x 1 and 60 x 1 cápsulas por caja.

Las cápsulas duras de Dabigatran etexilato Accord 75 mg están disponibles en envases con frasco de polipropileno con tapa a prueba de niños que contienen 60 cápsulas por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

### **Responsable de la fabricación**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / LT / LV / LU / MT / NL /  
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

**Fecha de la última aprobación de este prospecto:**

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



## **Prospecto: información para el paciente**

### **Dabigatran etexilato Accord 110 mg cápsulas duras** dabigatrán etexilato

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Dabigatran etexilato Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatran etexilato Accord
3. Cómo tomar Dabigatran etexilato Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dabigatran etexilato Accord
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Dabigatran etexilato Accord y para qué se utiliza**

Dabigatran etexilato Accord contiene el principio activo dabigatrán etexilato y pertenece a un grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la formación de coágulos de sangre.

Dabigatran etexilato Accord se utiliza en adultos para:

- evitar la formación de coágulos de sangre en las venas tras una artroplastia de rodilla o cadera.
- evitar la formación de coágulos de sangre en el cerebro (ictus) y en otros vasos sanguíneos del cuerpo si usted padece una forma de ritmo cardíaco irregular denominado fibrilación auricular no valvular y presenta al menos un factor de riesgo adicional.
- tratar los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones y para prevenir que vuelvan a aparecer coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones.

Dabigatran etexilato Accord se utiliza en niños para:

- tratar los coágulos de sangre y evitar que se vuelvan a formar coágulos de sangre.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatran etexilato Accord**

##### **No tome Dabigatran etexilato Accord**

- si es alérgico al dabigatrán etexilato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su función renal está muy reducida.
- si actualmente padece hemorragias.
- si tiene alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves (p. ej., úlcera de estómago, lesión o hemorragia cerebral, intervención quirúrgica reciente del cerebro o de los ojos).

- si es propenso a sangrar. Esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos.
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej., warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante, mientras tenga un catéter venoso o arterial y se le administre heparina a través de este catéter para mantenerlo abierto o mientras su latido cardíaco normal se esté restableciendo mediante un procedimiento denominado ablación con catéter para fibrilación auricular.
- si la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado que pueda ser mortal.
- si está tomando ketoconazol oral o itraconazol, medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos.
- si está tomando ciclosporina oral, un medicamento utilizado para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante.
- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para tratar el latido cardíaco anormal.
- si está tomando un producto de asociación de glecaprevir y pibrentasvir, un medicamento antiviral que se usa para tratar la hepatitis C.
- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial que requiere tratamiento anticoagulante permanente.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Dabigatran etexilato Accord. Durante el tratamiento con este medicamento también puede necesitar consultar a su médico si experimenta algún síntoma o si se tiene que someter a cirugía.

**Informe a su médico** si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo:
  - si recientemente ha padecido hemorragias.
  - si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
  - si ha sufrido una lesión grave (p. ej., una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico).
  - si padece una inflamación del esófago o del estómago.
  - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico en el esófago.
  - si está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Consulte “Otros medicamentos y Dabigatran etexilato Accord” más adelante.
  - si está utilizando medicamentos antiinflamatorios como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno o piroxicam.
  - si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).
  - si sabe que tiene el funcionamiento de los riñones disminuido o si sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro [concentrada] / con espuma).
  - si es mayor de 75 años.
  - si es un paciente adulto y pesa 50 kg o menos.
  - solo si se utiliza en niños: si el niño tiene una infección en el cerebro o alrededor de este.
- Si ha sufrido un ataque al corazón o si le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de sufrir un ataque al corazón.
- Si padece una enfermedad del hígado asociada a cambios en los análisis de sangre. El uso de este medicamento no se recomienda en este caso.

### **Tenga especial cuidado con Dabigatran etexilato Accord**

- Si tiene que someterse a una intervención quirúrgica:

En este caso, Dabigatran etexilato Accord debe interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención quirúrgica. Es muy importante que tome Dabigatran etexilato Accord antes y después de la intervención quirúrgica exactamente en los momentos que le haya indicado su médico.

- Si una intervención quirúrgica requiere la colocación de un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal o para la reducción del dolor):
  - Es muy importante que tome Dabigatran etexilato Accord antes y después de la intervención quirúrgica exactamente en los momentos que le haya indicado su médico.
  - Informe a su médico inmediatamente si presenta entumecimiento o debilidad en las piernas o problemas intestinales o en la vejiga después del final de la anestesia, ya que dicha situación requiere una atención urgente.
- Si se cae o lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza. Solicite asistencia médica urgente. Puede necesitar que un médico le examine, ya que puede tener un mayor riesgo de sangrado.
- Si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

### Otros medicamentos y Dabigatran etexilato Accord

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. **En particular, debe informar a su médico antes de tomar Dabigatran etexilato Accord si está tomando alguno de los medicamentos indicados a continuación:**

- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p. ej., warfarina, fenprocumón, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabán, ácido acetilsalicílico)
- Medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej., ketoconazol, itraconazol), salvo si solo se aplican en la piel
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del latido anormal del corazón (p. ej., amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo)  
Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo, es posible que su médico le indique que utilice una dosis reducida de Dabigatran etexilato Accord según la enfermedad para la que se le haya recetado. Ver sección 3.
- Medicamentos para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante (p. ej., tacrolimus, ciclosporina)
- Un producto combinado de glecaprevir y pibrentasvir (un medicamento antiviral que se usa para tratar la hepatitis C)
- Medicamentos antiinflamatorios y calmantes del dolor (p. ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una planta medicinal para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- Rifampicina o claritromicina (dos antibióticos)
- Medicamentos antivirales para el SIDA (p. ej., ritonavir)
- Ciertos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (p. ej., carbamazepina, fenitoína)

### Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Dabigatran etexilato Accord sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar este medicamento si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si está en edad fértil debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord.

### **Conducción y uso de máquinas**

Dabigatran etexilato Accord no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Dabigatran etexilato Accord contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, lo que significa que está esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Dabigatran etexilato Accord**

Dabigatran etexilato Accord cápsulas duras se puede usar en adultos y niños de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras. Otras formas de farmacéuticas apropiadas, como los gránulos recubiertos, se encuentran disponibles para el tratamiento de niños menores de 12 años cuando sean capaces de ingerir alimentos blandos.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

### **Tome Dabigatran etexilato Accord según lo recomendado para las siguientes situaciones:**

#### Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera

La dosis recomendada es de **220 mg una vez al día** (administrados en forma de 2 cápsulas de 110 mg).

Si su **función renal está disminuida** en más de la mitad o si tiene **75 años de edad o más**, la dosis recomendada es de **150 mg una vez al día** (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando medicamentos que contienen **amiodarona, quinidina o verapamilo** la dosis recomendada es de **150 mg una vez al día** (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando **medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida** en más de la mitad, se le deberá indicar una dosis de Dabigatran etexilato Accord reducida de **75 mg** debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.

En ambos tipos de cirugía, el tratamiento no debe iniciarse si hay sangrado en el lugar de la cirugía. Si el tratamiento no puede iniciarse hasta el día posterior a la operación, la dosificación debe iniciarse con 2 cápsulas una vez al día.

#### Después de una artroplastia de rodilla

Debe iniciar el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

#### Después de una artroplastia de cadera

Debe iniciar el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

#### Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón y tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de

sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que no vuelvan a aparecer coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones

La dosis recomendada es de 300 mg administrados en forma de **una cápsula de 150 mg dos veces al día**.

Si tiene **80 años de edad o más**, la dosis recomendada es de 220 mg administrados en forma de **una cápsula de 110 mg dos veces al día**.

Si está usando **medicamentos que contienen verapamilo**, se le deberá indicar una dosis reducida de Dabigatran etexilato Accord de 220 mg tomados en forma de **una cápsula de 110 mg dos veces al día**, ya que su riesgo de sangrado puede aumentar.

Si usted tiene un **riesgo de sangrado potencialmente mayor**, su médico puede decidir prescribirle una dosis de 220 mg administrados en forma de **una cápsula de 110 mg dos veces al día**.

Puede continuar tomando este medicamento si es necesario restablecer su latido cardíaco normal mediante un procedimiento denominado cardioversión. Tome Dabigatran etexilato Accord tal como le haya indicado su médico.

Si se le ha colocado un dispositivo médico (endoprótesis vascular) en un vaso sanguíneo para mantenerlo abierto en un procedimiento denominado intervención coronaria percutánea con colocación de endoprótesis vascular, puede recibir tratamiento con Dabigatran etexilato Accord una vez que su médico haya decidido que se ha alcanzado un control normal de la coagulación sanguínea. Tome Dabigatran etexilato Accord tal como le haya indicado su médico.

Tratamiento de los coágulos de sangre y prevención de que se vuelvan a formar coágulos de sangre en niños

**Dabigatran etexilato Accord se debe tomar dos veces al día**, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de administración debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada depende del peso y la edad. Su médico determinará la dosis correcta. Es posible que su médico le ajuste la dosis durante el tratamiento. Siga usando todos los demás medicamentos a menos que su médico le indique que deje de usar alguno.

La Tabla 1 muestra la dosis única y las dosis totales de Dabigatran etexilato Accord en miligramos (mg) a administrar. Las dosis dependen del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente.

Tabla 1: Tabla de posología para Dabigatran etexilato Accord cápsulas

| <b>Combinaciones de peso/edad</b> |                     | <b>Dosis única<br/>en mg</b> | <b>Dosis total diaria<br/>en mg</b> |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Peso en kg</b>                 | <b>Edad en años</b> |                              |                                     |
| 11 a menos de 13                  | 8 a menos de 9      | 75                           | 150                                 |
| 13 a menos de 16                  | 8 a menos de 11     | 110                          | 220                                 |
| 16 a menos de 21                  | 8 a menos de 14     | 110                          | 220                                 |
| 21 a menos de 26                  | 8 a menos de 16     | 150                          | 300                                 |
| 26 a menos de 31                  | 8 a menos de 18     | 150                          | 300                                 |
| 31 a menos de 41                  | 8 a menos de 18     | 185                          | 370                                 |
| 41 a menos de 51                  | 8 a menos de 18     | 220                          | 440                                 |
| 51 a menos de 61                  | 8 a menos de 18     | 260                          | 520                                 |
| 61 a menos de 71                  | 8 a menos de 18     | 300                          | 600                                 |
| 71 a menos de 81                  | 8 a menos de 18     | 300                          | 600                                 |
| 81 kg o más                       | 10 a menos de 18    | 300                          | 600                                 |

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

300 mg: dos cápsulas de 150 mg o  
cuatro cápsulas de 75 mg

|         |  |
|---------|--|
| 260 mg: | una cápsula de 110 mg más una cápsula de 150 mg o<br>una cápsula de 110 mg más dos cápsulas de 75 mg |
| 220 mg: | dos cápsulas de 110 mg   |
| 185 mg: | una cápsula de 75 mg más una cápsula de 110 mg   |
| 150 mg: | una cápsula de 150 mg o<br>dos cápsulas de 75 mg   |

### **Cómo tomar Dabigatran etexilato Accord**

Dabigatran etexilato Accord se puede tomar con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la liberación en el estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para tomar solo su contenido ya que ello puede aumentar el riesgo de hemorragia.

### **Cambio del tratamiento anticoagulante**

No cambie su tratamiento anticoagulante sin instrucciones específicas de su médico.

### **Si toma más Dabigatran etexilato Accord del que debe**

Tomar demasiada cantidad de este medicamento aumenta el riesgo de hemorragia. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si ha tomado demasiadas cápsulas. Hay disponibles opciones de tratamiento específicas.

### **Si olvidó tomar Dabigatran etexilato Accord**

#### Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera

Tome las restantes dosis diarias de Dabigatran etexilato Accord a la misma hora del siguiente día. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### Uso en adultos: Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón y tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que no vuelvan a aparecer coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones

#### Uso en niños: Tratamiento de los coágulos de sangre y prevención de que se vuelvan a formar coágulos de sangre

Una dosis olvidada se puede tomar hasta 6 horas antes de la próxima dosis.

Se debe omitir una dosis olvidada si el tiempo restante antes de la próxima dosis es inferior a 6 horas.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord**

Tome Dabigatran etexilato Accord exactamente como le ha sido prescrito. No interrumpa su tratamiento con este medicamento sin consultar primero a su médico, ya que el riesgo de desarrollo de un coágulo de sangre podría ser mayor si interrumpiera el tratamiento demasiado pronto. Póngase en contacto con su médico si presenta indigestión después de tomar Dabigatran etexilato Accord.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dabigatran etexilato Accord actúa sobre la coagulación de la sangre; por lo tanto, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con signos como cardenales o hemorragias. Pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave, que constituyen los efectos adversos más graves y que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. En algunos casos estos sangrados pueden no ser evidentes.

Si experimenta cualquier episodio de sangrado que no para por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo (debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable), consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede decidir mantenerle en estrecha observación o cambiarle el medicamento.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta una reacción alérgica grave que le provoca dificultad para respirar o mareo.

Los posibles efectos adversos se detallan a continuación, agrupados según la frecuencia en que se presentan.

#### Prevención de la formación de coágulos de sangre tras una artroplastia de rodilla o cadera

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Anomalías en las pruebas de función hepática

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- El sangrado puede ser por la nariz, en el estómago o el intestino, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), de hemorroides, del recto, bajo la piel, de una articulación, de o tras una lesión o después de una operación
- Formación de hematomas o de cardenales tras una operación
- Detección de sangre en heces en una prueba de laboratorio
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Reacción alérgica
- Vómitos
- Deposiciones sueltas o líquidas frecuentes
- Sentir ganas de vomitar
- Supuración de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica)
- Aumento de enzimas hepáticas
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

**Raros** (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Sangrado
- El sangrado puede ser en el cerebro, en el lugar de una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Supuración sanguinolenta del lugar de entrada de un catéter en una vena
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre después de una operación
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago

- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Dolor en el abdomen o dolor de estómago
- Indigestión
- Dificultad para tragar
- Líquido saliendo de una herida
- Líquido saliendo de una herida tras una operación

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Disminución del número o incluso ausencia de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- Caída del cabello

Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- El sangrado puede ser por la nariz, en el estómago o el intestino, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Dolor en el abdomen o dolor de estómago
- Indigestión
- Deposiciones sueltas o líquidas frecuentes
- Sentir ganas de vomitar

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado
- El sangrado puede ser de hemorroides, del recto o en el cerebro
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Vómitos
- Dificultad para tragar
- Anomalías en las pruebas de función hepática

**Raros** (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- El sangrado puede ser en una articulación, en el lugar de una incisión quirúrgica, en una herida, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Aumento de enzimas hepáticas
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos



**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Disminución del número o incluso ausencia de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- Caída del cabello

En un ensayo clínico, el índice de ataques al corazón con Dabigatran etexilato Accord fue numéricamente superior que con warfarina. La incidencia global fue baja.

Tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que no vuelvan a aparecer coágulos de sangre en las venas de sus piernas y/o pulmones

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- El sangrado puede ser por la nariz, en el estómago o el intestino, del recto, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Indigestión

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado
- El sangrado puede ser en una articulación o en una herida
- El sangrado puede ser de hemorroides
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Sentir ganas de vomitar
- Vómitos
- Dolor en el abdomen o dolor de estómago
- Depositiones sueltas o líquidas frecuentes
- Anomalías en las pruebas de función hepática
- Aumento de enzimas hepáticas

**Raros** (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- El sangrado puede ser en el lugar de una incisión quirúrgica, o en el lugar de entrada de una inyección, o en el lugar de entrada de un catéter en una vena o desde el cerebro
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Dificultad para tragar

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Disminución del número o incluso ausencia de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

- Caída del cabello

En el programa de ensayos clínicos, el índice de ataques al corazón con Dabigatran etexilato Accord fue superior que con warfarina. La incidencia global fue baja. No se observó ningún desequilibrio en el índice de ataques al corazón en pacientes tratados con dabigatran en comparación con pacientes tratados con placebo.

#### Tratamiento de los coágulos de sangre y prevención de que se vuelvan a formar coágulos de sangre en niños

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Formación de hematomas
- Hemorragia nasal
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Vómitos
- Sentir ganas de vomitar
- Deposiciones sueltas o líquidas frecuentes
- Indigestión
- Caída del cabello
- Aumento de enzimas hepáticas

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución del número de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- El sangrado puede ser en el estómago o el intestino, del cerebro, del recto, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Picor
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Dolor en el abdomen o dolor de estómago
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reacción alérgica
- Dificultad para tragar
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Falta de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Sangrado
- El sangrado puede ser en una articulación o en una herida, en una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- El sangrado puede ser de hemorroides
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Anomalías en las pruebas de función hepática

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Dabigatran etexilato Accord**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el blíster o el frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

Después de abierto por primera vez, el frasco puede usarse hasta un máximo de 60 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Dabigatran etexilato Accord**

- El principio activo es dabigatrán. Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).
- Los demás componentes son ácido tartárico, hipromelosa (E464), talco (E553b), hidroxipropilcelulosa (E463), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E572) (ver sección 2 “Dabigatran etexilato Accord contiene sodio”).
- La cubierta de la cápsula contiene dióxido de titanio (E171) e hipromelosa (E464)
- La tinta de impresión negra contiene shellac (E904), propilenglicol (E1520), óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio (E525).

### **Aspecto del producto y contenido del envase de Dabigatran etexilato Accord**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg es una cápsula dura de tamaño “1” (aprox. 19 x 7 mm) con tapa opaca de color blanco con “MD” impreso y cuerpo opaco de color blanco con “110” impreso en tinta negra, que contiene una mezcla de pellets de color blanco a amarillo claro y granulado de color amarillo claro.

Las cápsulas duras de Dabigatran etexilato Accord 110 mg están disponibles en envases con blísteres de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE que contienen 10, 30, 60, 00 y 180 cápsulas por caja.

Las cápsulas duras de Dabigatran etexilato Accord 75 mg están disponibles en envases con blísteres unidos perforados de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE que contienen 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 y 180 x 1 cápsulas por caja.

Las cápsulas duras de Dabigatran etexilato Accord 75 mg están disponibles en envases con frasco de polipropileno con tapa a prueba de niños que contienen 60 cápsulas por caja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

**Responsable de la fabricación**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / LT / LV / LU / MT / NL /  
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Tel: +30 210 7488 821

**Fecha de la última aprobación de este prospecto:**

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

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas duras** dabigatrán etexilato

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Dabigatran etexilato Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatran etexilato Accord
3. Cómo tomar Dabigatran etexilato Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dabigatran etexilato Accord
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Dabigatran etexilato Accord y para qué se utiliza**

Dabigatran etexilato Accord contiene el principio activo dabigatrán etexilato y pertenece a un grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la formación de coágulos de sangre.

Dabigatran etexilato Accord se utiliza en adultos para:

- evitar la formación de coágulos de sangre en el cerebro (ictus) y en otros vasos sanguíneos del cuerpo si usted padece una forma de ritmo cardíaco irregular denominado fibrilación auricular no valvular y presenta al menos un factor de riesgo adicional.
- tratar los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones y para prevenir que vuelvan a aparecer coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones.

Dabigatran etexilato Accord se utiliza en niños para:

- tratar los coágulos de sangre y evitar que se vuelvan a formar coágulos de sangre.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatran etexilato Accord**

##### **No tome Dabigatran etexilato Accord**

- si es alérgico al dabigatrán etexilato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su función renal está muy reducida.
- si actualmente padece hemorragias.
- si tiene alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves (p. ej., úlcera de estómago, lesión o hemorragia cerebral, intervención quirúrgica reciente del cerebro o de los ojos).
- si es propenso a sangrar. Esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos.

- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej., warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante, mientras tenga un catéter venoso o arterial y se le administre heparina a través de este catéter para mantenerlo abierto o mientras su latido cardíaco normal se esté restableciendo mediante un procedimiento denominado ablación con catéter para fibrilación auricular.
- si la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado que pueda ser mortal.
- si está tomando ketoconazol oral o itraconazol, medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos.
- si está tomando ciclosporina oral, un medicamento utilizado para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante.
- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para tratar el latido cardíaco anormal.
- si está tomando un producto de asociación de glecaprevir y pibrentasvir, un medicamento antiviral que se usa para tratar la hepatitis C.
- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial que requiere tratamiento anticoagulante permanente.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Dabigatran etexilato Accord. Durante el tratamiento con este medicamento también puede necesitar consultar a su médico si experimenta algún síntoma o si se tiene que someter a cirugía.

**Informe a su médico** si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo:
  - si recientemente ha padecido hemorragias.
  - si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
  - si ha sufrido una lesión grave (p. ej., una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico).
  - si padece una inflamación del esófago o del estómago.
  - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico en el esófago.
  - si está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Consulte Otros medicamentos y Dabigatran etexilato Accord más adelante.
  - si está utilizando medicamentos antiinflamatorios como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno o piroxicam.
  - si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).
  - si sabe que tiene el funcionamiento de los riñones disminuido o si sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro (concentrada) / con espuma).
  - si es mayor de 75 años.
  - si es un paciente adulto y pesa 50 kg o menos.
  - solo si se utiliza en niños: si el niño tiene una infección en el cerebro o alrededor de este.
- Si ha sufrido un ataque al corazón o si le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de sufrir un ataque al corazón.
- Si padece una enfermedad del hígado asociada a cambios en los análisis de sangre. El uso de este medicamento no se recomienda en este caso.

### **Tenga especial cuidado con Dabigatran etexilato Accord**

- Si tiene que someterse a una intervención quirúrgica:  
En este caso, Dabigatran etexilato Accord debe interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención quirúrgica. Es muy

importante que tome Dabigatran etexilato Accord antes y después de la intervención quirúrgica exactamente en los momentos que le haya indicado su médico.

- Si una intervención quirúrgica requiere la colocación de un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal o para la reducción del dolor):
  - Es muy importante que tome Dabigatran etexilato Accord antes y después de la intervención quirúrgica exactamente en los momentos que le haya indicado su médico.
  - Informe a su médico inmediatamente si presenta entumecimiento o debilidad en las piernas o problemas intestinales o en la vejiga después del final de la anestesia, ya que dicha situación requiere una atención urgente.
- Si se cae o lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza. Solicite asistencia médica urgente. Puede necesitar que un médico le examine, ya que puede tener un mayor riesgo de sangrado.
- Si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

### Otros medicamentos y Dabigatran etexilato Accord

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. **En particular, debe informar a su médico antes de tomar Dabigatran etexilato Accord si está tomando alguno de los medicamentos indicados a continuación:**

- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p. ej., warfarina, fenprocumón, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabán, ácido acetilsalicílico)
- Medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej., ketoconazol, itraconazol), salvo si solo se aplican en la piel
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del latido anormal del corazón (p. ej., amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo)  
Si está usando medicamentos que contienen verapamilo, es posible que su médico le indique que utilice una dosis reducida de Dabigatran etexilato Accord según la enfermedad para la que se le haya recetado. Ver sección 3.
- Medicamentos para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante (p. ej., tacrolimus, ciclosporina)
- Un producto combinado de glecaprevir y pibrentasvir (un medicamento antiviral que se usa para tratar la hepatitis C)
- Medicamentos antiinflamatorios y calmantes del dolor (p. ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), una planta medicinal para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- Rifampicina o claritromicina (dos antibióticos)
- Medicamentos antivirales para el SIDA (p. ej., ritonavir)
- Ciertos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (p. ej., carbamazepina, fenitoína)

### Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Dabigatran etexilato Accord sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar este medicamento si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si está en edad fértil debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord.

## Conducción y uso de máquinas

Dabigatran etexilato Accord no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### Dabigatran etexilato Accord contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, lo que significa que está esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo tomar Dabigatran etexilato Accord

Dabigatran etexilato Accord cápsulas duras se puede usar en adultos y niños de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras.

Otras formas farmacéuticas apropiadas, como los gránulos recubiertos, se encuentran disponibles para el tratamiento de niños menores de 12 años cuando sean capaces de ingerir alimentos blandos.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

### Tome Dabigatran etexilato Accord según lo recomendado para las siguientes situaciones:

Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón y tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que no vuelvan a aparecer coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones

La dosis recomendada es de 300 mg administrados en forma de **una cápsula de 150 mg dos veces al día**.

Si tiene **80 años de edad o más**, la dosis recomendada es de 220 mg administrados en forma de **una cápsula de 110 mg dos veces al día**.

Si está usando **medicamentos que contienen verapamilo**, se le deberá indicar una dosis reducida de Dabigatran etexilato Accord de 220 mg tomados en forma de **una cápsula de 110 mg dos veces al día**, ya que su riesgo de sangrado puede aumentar.

Si usted tiene un **riesgo de sangrado potencialmente mayor**, su médico puede decidir prescribirle una dosis de 220 mg administrados en forma de **una cápsula de 110 mg dos veces al día**.

Puede continuar tomando este medicamento si es necesario restablecer su latido cardíaco normal mediante un procedimiento denominado cardioversión o mediante un procedimiento denominado ablación con catéter para fibrilación auricular. Tome Dabigatran etexilato Accord tal como le haya indicado su médico.

Si se le ha colocado un dispositivo médico (endoprótesis vascular) en un vaso sanguíneo para mantenerlo abierto en un procedimiento denominado intervención coronaria percutánea con colocación de endoprótesis vascular, puede recibir tratamiento con Dabigatran etexilato Accord una vez que su médico haya decidido que se ha alcanzado un control normal de la coagulación sanguínea. Tome Dabigatran etexilato Accord tal como le haya indicado su médico.

Tratamiento de los coágulos de sangre y prevención de que se vuelvan a formar coágulos de sangre en niños

Dabigatran etexilato Accord se debe tomar dos veces al día, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de administración debe ser lo más próximo posible a 12 horas.



La dosis recomendada depende del peso y la edad. Su médico determinará la dosis correcta. Es posible que su médico le ajuste la dosis durante el tratamiento. Siga usando todos los demás medicamentos a menos que su médico le indique que deje de usar alguno.

La Tabla 1 muestra la dosis única y las dosis totales de Dabigatran etexilato Accord en miligramos (mg) a administrar. Las dosis dependen del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente.

Tabla 1: Tabla de posología para Dabigatran etexilato Accord cápsulas

| Combinaciones de peso/edad |                  | Dosis única<br>en mg | Dosis total diaria<br>en mg |
|----------------------------|------------------|----------------------|-----------------------------|
| Peso en kg                 | Edad en años     |                      |                             |
| 11 a menos de 13           | 8 a menos de 9   | 75                   | 150                         |
| 13 a menos de 16           | 8 a menos de 11  | 110                  | 220                         |
| 16 a menos de 21           | 8 a menos de 14  | 110                  | 220                         |
| 21 a menos de 26           | 8 a menos de 16  | 150                  | 300                         |
| 26 a menos de 31           | 8 a menos de 18  | 150                  | 300                         |
| 31 a menos de 41           | 8 a menos de 18  | 185                  | 370                         |
| 41 a menos de 51           | 8 a menos de 18  | 220                  | 440                         |
| 51 a menos de 61           | 8 a menos de 18  | 260                  | 520                         |
| 61 a menos de 71           | 8 a menos de 18  | 300                  | 600                         |
| 71 a menos de 81           | 8 a menos de 18  | 300                  | 600                         |
| 81kg o más                 | 10 a menos de 18 | 300                  | 600                         |

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

300 mg: dos cápsulas de 150 mg o  
cuatro cápsulas de 75 mg

260 mg: una cápsula de 110 mg más una cápsula de 150 mg o  
una cápsula de 110 mg más dos cápsulas de 75 mg

220 mg: dos cápsulas de 110 mg

185 mg: una cápsula de 75 mg más una cápsula de 110 mg

150 mg: una cápsula de 150 mg o  
dos cápsulas de 75 mg

### Cómo tomar Dabigatran etexilato Accord

Dabigatran etexilato Accord se puede tomar con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la liberación en el estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para tomar solo su contenido ya que ello puede aumentar el riesgo de hemorragia.

### Cambio del tratamiento anticoagulante

No cambie su tratamiento anticoagulante sin instrucciones específicas de su médico.

### Si toma más Dabigatran etexilato Accord del que debe

Tomar demasiada cantidad de este medicamento aumenta el riesgo de hemorragia. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si ha tomado demasiadas cápsulas. Hay disponibles opciones de tratamiento específicas.

### Si olvidó tomar Dabigatran etexilato Accord

Una dosis olvidada se puede tomar hasta 6 horas antes de la próxima dosis.  
Se debe omitir una dosis olvidada si el tiempo restante antes de la próxima dosis es inferior a 6 horas.  
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### Si interrumpe el tratamiento con Dabigatran etexilato Accord

Tome Dabigatran etexilato Accord exactamente como le ha sido prescrito. No interrumpa su tratamiento con este medicamento sin consultar primero a su médico, ya que el riesgo de desarrollo de un coágulo de sangre podría ser mayor si interrumpiera el tratamiento demasiado pronto. Póngase en contacto con su médico si presenta indigestión después de tomar Dabigatran etexilato Accord.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dabigatran etexilato Accord actúa sobre la coagulación de la sangre; por lo tanto, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con signos como cardenales o hemorragias. Pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave, que constituyen los efectos adversos más graves y que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. En algunos casos estos sangrados pueden no ser evidentes.

Si experimenta cualquier episodio de sangrado que no para por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo (debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable), consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede decidir mantenerle en estrecha observación o cambiarle el medicamento.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta una reacción alérgica grave que le provoca dificultad para respirar o mareo.

Los posibles efectos adversos se detallan a continuación, agrupados según la frecuencia en que se presentan.

#### **Prevención de la obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre desarrollada tras latido anormal del corazón**

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- El sangrado puede ser por la nariz, en el estómago o el intestino, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Dolor en el abdomen o dolor de estómago
- Indigestión
- Deposiciones sueltas o líquidas frecuentes
- Sentir ganas de vomitar

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado
- El sangrado puede ser de hemorroides, del recto o en el cerebro
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Vómitos

- Dificultad para tragar
- Anomalías en las pruebas de función hepática

**Raros** (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- El sangrado puede ser en una articulación, en el lugar de una incisión quirúrgica, en una herida, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Aumento de enzimas hepáticas
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Disminución del número o incluso ausencia de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- Caída del cabello

En un ensayo clínico, el índice de ataques al corazón con Dabigatran etexilato Accord fue numéricamente superior que con warfarina. La incidencia global fue baja.

Tratamiento de los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención para que no vuelvan a aparecer coágulos de sangre en las venas de sus piernas y/o pulmones

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- El sangrado puede ser por la nariz, en el estómago o el intestino, del recto, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Indigestión

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado
- El sangrado puede ser en una articulación o en una herida
- El sangrado puede ser de hemorroides
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Sentir ganas de vomitar
- Vómitos
- Dolor en el abdomen o dolor de estómago
- Deposiciones sueltas o líquidas frecuentes
- Anomalías en las pruebas de función hepática
- Aumento de enzimas hepáticas

**Raros** (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- El sangrado puede ser en el lugar de una incisión quirúrgica, o en el lugar de entrada de una inyección, o en el lugar de entrada de un catéter en una vena o desde el cerebro
- Disminución del número de plaquetas en sangre

- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Dificultad para tragar

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Disminución del número o incluso ausencia de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos
- Caída del cabello

En el programa de ensayos clínicos, el índice de ataques al corazón con Dabigatran etexilato Accord fue superior que con warfarina. La incidencia global fue baja. No se observó ningún desequilibrio en el índice de ataques al corazón en pacientes tratados con dabigatran en comparación con pacientes tratados con placebo.

#### Tratamiento de los coágulos de sangre y prevención de que se vuelvan a formar coágulos de sangre en niños

**Frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Formación de hematomas
- Hemorragia nasal
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Vómitos
- Sentir ganas de vomitar
- Deposiciones sueltas o líquidas frecuentes
- Indigestión
- Caída del cabello
- Aumento de enzimas hepáticas

**Poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución del número de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- El sangrado puede ser en el estómago o el intestino, del cerebro, del recto, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Picor
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Dolor en el abdomen o dolor de estómago
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reacción alérgica
- Dificultad para tragar
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Falta de leucocitos (los cuales ayudan a combatir las infecciones)
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Dificultad para respirar o respiración sibilante
- Sangrado
- El sangrado puede ser en una articulación o en una herida, en una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- El sangrado puede ser de hemorroides
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Anomalías en las pruebas de función hepática

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Dabigatran etexilato Accord**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el blíster o el frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

Después de abierto por primera vez, el frasco puede usarse hasta un máximo de 60 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Dabigatran etexilato Accord**

- El principio activo es dabigatrán. Cada cápsula dura contiene 150 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).
- Los demás componentes son ácido tartárico, hipromelosa (E464), talco (E553b), hidroxipropilcelulosa (E463), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E572) (ver sección 2 “Dabigatran etexilato Accord contiene sodio”).
- La cubierta de la cápsula contiene dióxido de titanio (E171) e hipromelosa (E464)
- La tinta de impresión negra contiene shellac (E904), propilenglicol (E1520), óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio (E525).

### **Aspecto del producto y contenido del envase de Dabigatran etexilato Accord**

Dabigatran etexilato Accord 150 mg es una cápsula dura de tamaño “0” (aprox. 22 x 8 mm) con tapa opaca de color blanco con “MD” impreso y cuerpo opaco de color blanco con “150” impreso en tinta negra, que contiene una mezcla de pellets de color blanco a amarillo claro y granulados de color amarillo

claro.

Las cápsulas duras de Dabigatran etexilato Accord 150 mg están disponibles en envases con blísteres de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE que contienen 10, 30, 60 y 180 cápsulas por caja.

Las cápsulas duras de Dabigatran etexilato Accord 150 mg están disponibles en envases con blísteres unidos perforados de OPA/Alu/desecante PE-PET/Alu/PE que contienen 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 y 180 x 1 cápsulas por caja.

Las cápsulas duras de Dabigatran etexilato Accord 150 mg están disponibles en envases con frasco de polipropileno con tapa a prueba de niños que contienen 60 cápsulas por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
España

### **Responsable de la fabricación**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /  
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Tel: +30 210 7488 821

### **Fecha de la última aprobación de este prospecto:**

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

## TARJETA DE INFORMACIÓN DEL PACIENTE

(logo de Accord)

Dabigatran etexilato Accord  
dabigatrán etexilato

- Usted o el cuidador deben tener esta tarjeta consigo en todo momento
- Asegúrese de utilizar la última versión (xxxx 202x)

### **Estimado paciente/cuidador de un paciente pediátrico:**

Su médico/el médico de su hijo le ha recetado a usted/a su hijo Dabigatran etexilato Accord. Con el fin de utilizar Dabigatran etexilato Accord de forma segura, por favor tenga en cuenta la información contenida en el prospecto.

Esta tarjeta contiene información importante sobre su tratamiento/el tratamiento de su hijo. Por favor, usted/su hijo debe llevar siempre consigo esta tarjeta e informar a los profesionales sanitarios de que usted/su hijo está tomando Dabigatran etexilato Accord.

### **Información sobre Dabigatran etexilato Accord para los pacientes/cuidadores de pacientes pediátricos**

Sobre su tratamiento/el tratamiento de su hijo

- Dabigatran etexilato Accord hace que la sangre sea menos espesa. Se utiliza para tratar coágulos de sangre existentes o prevenir la formación de coágulos de sangre peligrosos.
- Mientras usted/su hijo esté en tratamiento con Dabigatran etexilato Accord, siga las instrucciones de su médico/del médico de su hijo. No se salte nunca una dosis ni deje de tomar Dabigatran etexilato Accord sin consultar a su médico/al médico de su hijo.
- Informe a su médico/al médico de su hijo sobre todos los medicamentos que usted/su hijo está tomando actualmente.
- Informe a su médico/al médico de su hijo de que usted/su hijo está tomando Dabigatran etexilato Accord antes de cualquier intervención quirúrgica/procedimiento invasivo.
- Dabigatran etexilato Accord cápsulas se puede tomar con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua. La cápsula no debe romperse, masticarse, ni abrirse para tomar solo su contenido.

Cuándo solicitar asistencia médica

- Tomar Dabigatran etexilato Accord puede aumentar el riesgo de sangrado. Informe a su médico/al médico de su hijo inmediatamente si usted/su hijo presenta signos y síntomas de sangrado tales como: hinchazón, molestias, dolor inusual o dolor de cabeza, mareo, palidez, debilidad, aparición inusual de cardenales, hemorragia nasal, sangrado de las encías, cortes que sangran inusualmente mucho tiempo, sangrado vaginal o flujo menstrual anormal, sangre en la orina que puede ser rosa o marrón, heces de color rojo/negro, tos con sangre, vómitos con sangre o con material con aspecto de granos de café.
- En caso de caída o lesión, especialmente si se golpea la cabeza, solicite urgentemente asistencia médica.
- No deje de tomar Dabigatran etexilato Accord sin consultar a su médico/al médico de su hijo, si usted/su hijo experimenta ardor de estómago, náuseas, vómitos, molestias gástricas, hinchazón abdominal o dolor en la parte superior del abdomen.

## **Información de Dabigatran etexilato Accord para los profesionales sanitarios**

- Dabigatran etexilato Accord es un anticoagulante oral (inhibidor directo de la trombina).
- Puede ser necesario suspender Dabigatran etexilato Accord antes de intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos.
- En caso de episodios de sangrado grave, se debe suspender Dabigatran etexilato Accord inmediatamente.
- Está disponible un agente de reversión específico (idarucizumab) para pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad del agente de reversión específico idarucizumab en pacientes pediátricos. Para detalles y más información para antagonizar el efecto anticoagulante de Dabigatran etexilato Accord, ver la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de Dabigatran etexilato Accord y del idarucizumab.
- Dabigatran etexilato Accord se elimina principalmente por el riñón; se debe mantener una diuresis adecuada. Dabigatran etexilato Accord es dializable.

**Complete esta sección o pida a su médico/al médico de su hijo que lo haga.**

### **Información del paciente**

---

Nombre del paciente

---

Fecha de nacimiento

---

Indicación para la anticoagulación

---

Dosis de Dabigatran etexilato Accord