



50 Preguntas y respuestas sobre el manejo clínico de dabigatrán

Dr. José Polo
Dr. Gonzalo Barón
Dr. Vicente Vicente



Boehringer
Ingelheim

50 PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE EL MANEJO CLÍNICO DE DABIGATRÁN

Dr. José Polo García

Médico de Familia del Centro de Salud
Casar de Cáceres. Cáceres

Dr. Gonzalo Barón Esquivias

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario
Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. Vicente Vicente García

Jefe de Hematología del Hospital Morales
Messeguer, Murcia

Esta obra ha sido patrocinada por Boehringer Ingelheim

Realización editorial:

Lexic S.L.

Paseo del Ferrocarril, 339, 2.º 4.ª

08860 Castelldefels (Barcelona)

D.L.: XXXXXXX-2011

© 2011. Reservados todos los derechos.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenamiento de la información, sin el permiso escrito de los editores.

Sin perjuicio de la financiación que BOEHRINGER INGELHEIM ofrece para la redacción del presente documento, las opiniones, manifestaciones, conclusiones, y, en general, cualquier contenido de dicho documento son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. Por consiguiente, BOEHRINGER INGELHEIM respeta la independencia del autor o autores, y no asume responsabilidad alguna, presente o futura, sobre el contenido del documento (*50 Preguntas y respuestas sobre el manejo clínico de dabigatrán*).

ÍNDICE

PRESENTACIÓN.....	5
FIBRILACIÓN AURICULAR Y ANTICOAGULACIÓN	7
FARMACOLOGÍA DE DABIGATRÁN.....	24
INDICACIÓN, ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA.....	30
INTERACCIONES CON DABIGATRÁN	38
CAMBIO A DABIGATRÁN	42
EFFECTOS ADVERSOS.....	45
PRÁCTICA CLÍNICA CON DABIGATRÁN	49
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

PRESENTACIÓN

Apreciado/a Doctor/a,

En agosto de 2011, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) aprobó una extensión de las indicaciones de Pradaxa® (dabigatrán etexilato). Así, a su uso en la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, se le suma el de prevención del ictus y el embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo de ictus.

Dabigatrán es un inhibidor oral de la trombina que se administra a dosis fijas y que no requiere monitorización. Su administración en dosis de 150 mg dos veces al día se muestra más eficaz que la de warfarina en la prevención del ictus y del embolismo sistémico, sin aumentar la tasa de complicaciones hemorrágicas.

Estos resultados vienen respaldados por el estudio RE-LY: un estudio aleatorizado realizado con más de 18.000 pacientes con fibrilación auricular y riesgo de ictus, en el que se compara la efectividad y seguridad de dabigatrán (en dosis de 110 mg y 150 mg dos veces al día) frente a warfarina, durante un período de seguimiento de dos años.

La administración de dabigatrán, además de ofrecer mayor eficacia y muy buena seguridad, evita la necesidad de realizar los frecuentes controles terapéuticos y el correspondiente ajuste de dosis imprescindibles para mantener al paciente dentro del estrecho margen terapéutico de los antagonistas de la vitamina K.

El uso de dabigatrán se acompaña, además, de un menor número de interacciones medicamentosas, dado que no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, por lo que existen pocas posibilidades de interacciones clínicamente relevantes con los fármacos que son metabolizados por estas enzimas, y no se relaciona con ninguna interacción con alimentos.

En este libro encontrará respuestas a sus preguntas sobre las indicaciones de dabigatrán, su posología, perfiles de seguridad, precauciones, y otras cuestiones que puedan surgirle con respecto al uso de este nuevo anticoagulante.

Dr. José Polo García

Dr. Gonzalo Barón Esquivias

Dr. Vicente Vicente García

FIBRILACIÓN AURICULAR Y ANTICOAGULACIÓN

1. ¿Qué es la fibrilación auricular y cuál es su importancia?

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común. En pacientes con fibrilación auricular, el control normal del ritmo cardíaco por el nódulo sinusal (NS) se altera. Células auriculares diferentes a las del nódulo sinusal generan impulsos eléctricos, que producen múltiples ondas eléctricas independientes que se propagan por la musculatura auricular produciendo caos eléctrico. Se producen contracciones de la aurícula muy rápidas, parciales, descoordinadas e irregulares.

El resultado es que las aurículas tiemblan, es decir, fibrilan, en lugar de contraerse de forma coordinada. Esto reduce la eficiencia con la que las aurículas bombean la sangre a los ventrículos.

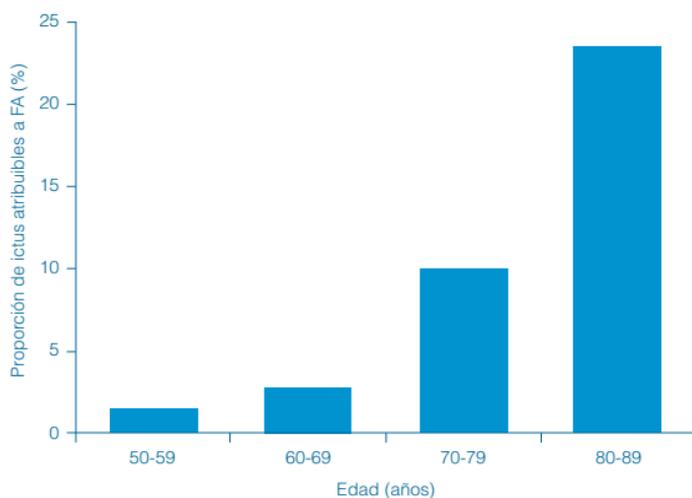
La alteración o anomalía del flujo sanguíneo que se produce en la fibrilación auricular es causa frecuente de la formación de trombos y posterior embolia sistémica; estos trombos tiene origen y localización más frecuente en la orejuela izquierda. La fibrilación auricular, ya sea asociada o no a patología valvular, es la causa más frecuente de embolismo, de acuerdo con los factores de riesgo de ictus.

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente y su prevalencia aumenta con la edad. Afecta al 1% de la po-

blación, y hasta al 9% en personas mayores de 80 años. La franja de edad que comprende más pacientes con fibrilación auricular (un 70%) es de los de 65 a los 85 años¹.

En la figura 1 se muestra la tasa de ictus debidos a fibrilación auricular por grupos de edad².

Figura 1. Porcentaje de ictus debidos a fibrilación auricular por grupos de edad



Basado en Wolf PA et al².

2. ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento en la fibrilación auricular?

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular se centran en³:

- La restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal.
- El control de la frecuencia cardíaca.
- La profilaxis antitrombótica del ictus y el embolismo sistémico.

Restauración ritmo y frecuencia: cardioversión. Al iniciar el tratamiento de la fibrilación auricular, el especialista debe valorar las condiciones clínicas del paciente y considerar sus características hemodinámicas y/o la existencia de riesgo vital.

Controlar la frecuencia cardíaca o restaurar el ritmo sinusal son las decisiones iniciales que deben considerarse a la hora de iniciar el tratamiento de la fibrilación auricular.

Los antiarrítmicos son los medicamentos básicos para mantener el ritmo sinusal. Estos fármacos reducen la excitabilidad del corazón, prolongando el período refractario mediante el bloqueo de los diferentes canales iónicos que intervienen en la excitabilidad del corazón. La flecainida, la propafenona (grupo Ic) y la amiodarona (grupo III) son los antiarrítmicos que más se usan en la cardioversión farmacológica⁴. De ellos, la amiodarona es el fármaco de elección, especialmente si existe cardiopatía (de acuerdo con las Guías de Fibrilación Auricular de la ESC 2010⁵), aunque presenta una serie de desventajas, como son sus efectos adversos y el requerimiento de un seguimiento regular.

Independientemente de la estrategia por la que se opte en el tratamiento inicial de la fibrilación auricular, todos los pacientes deben recibir profilaxis antitrombótica. El tratamiento anticoagulante se basa en el riesgo de ictus que presenta el paciente con fibrilación auricular.

La prevención sigue siendo el mejor enfoque para reducir la carga clínica y económica del ictus. Una anticoagulación eficaz reduce el riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular en un 68%, según el consejo de ictus de la *American Heart Association*. El tratamiento adecuado de factores de riesgo como la hipertensión o la hiperlipi-

demia reduce el riesgo de ictus en un 38% y un 20-30%, respectivamente.

3. ¿Cómo se puede medir el riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular?

La escala CHADS₂ es una herramienta perfectamente validada para la evaluación del riesgo de ictus que se puede utilizar como base para las decisiones terapéuticas en pacientes con fibrilación auricular (Tabla 1). El nombre CHADS₂ proviene de los nombres en inglés de los componentes incluidos en el índice:

- C = insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*) (1 punto).
- H = antecedentes de hipertensión (*hypertension history*) (1 punto).
- A = edad (*age*) ≥ 75 años (1 punto).
- D = antecedentes de diabetes mellitus (*diabetes mellitus history*) (1 punto).
- S₂ = antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio (*stroke or transient ischemic attack history*) (2 puntos).

Tabla 1. Escala CHADS₂ (*Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes Mellitus, Prior Stroke [doubled]*) para calcular el riesgo de ictus en pacientes que padecen fibrilación auricular

Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Ictus previo	2

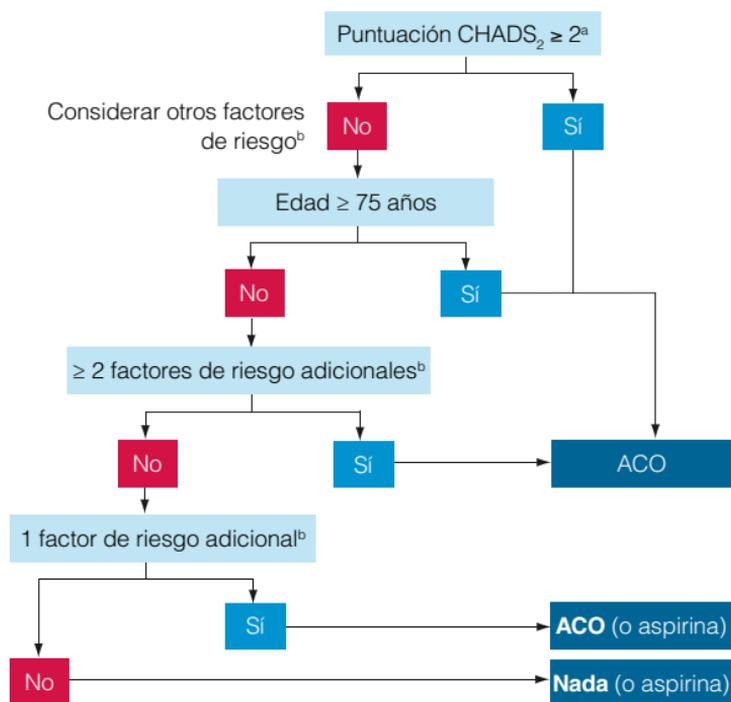
CHADS ₂	0	1	2	3	4	5 o 6
Mortalidad anual (%) con dicumarínicos	0,25	0,72	1,27	2,20	2,35	4,6
Mortalidad anual (%) sin dicumarínicos	0,49	1,52	2,5	5,27	6,02	6,88
Nº de pacientes a tratar para prevenir un episodio embolígeno/año	417	125	81	33	27	44

Tomada de Gage BF et al⁶.

Para cada paciente, se suma un punto por la presencia de cada componente, con la excepción del ictus o el accidente isquémico transitorio, que suman 2 puntos. La puntuación total de CHADS₂ brinda una evaluación del riesgo de ictus de un paciente, en la que las puntuaciones más altas indican un mayor riesgo.

En la figura 2 se presenta una guía para la toma de decisiones basado en la escala CHADS₂ según la ESC 2010.

Figura 2. Diagrama de flujo sobre el uso de anticoagulación oral para la prevención de los ictus en la fibrilación auricular



ACO, anticoagulantes orales; AIT, ataque isquémico transitorio; FA, fibrilación auricular; TE, tromboembolia.

^a Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes, ictus/ AIT/TE (doble).

^b Otros factores de riesgo no mayores clínicamente relevantes, edad 65-74 años, género femenino, enfermedad vascular.

Tomada de Camm et al.³.

También existe un sistema de puntuación refinado conocido como CHA₂DS₂-VASc, en el que la edad superior a 75 años añade 2 puntos y, además de los criterios utilizados en la puntuación CHADS₂, cada uno de los siguientes factores añade un punto:

- Enfermedad vascular (infarto de miocardio previo, arteriopatía periférica o placa aórtica).
- Edad entre 65-74 años.
- Género femenino.

De acuerdo con las directrices internacionales, en los pacientes con una puntuación CHADS₂ ≥ 2 se debe iniciar la anticoagulación oral, mientras que a los pacientes con una puntuación CHADS₂ de 1 se les puede administrar un anticoagulante oral preferentemente o antiagregante plaquetario (p. ej., ácido acetilsalicílico). Las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) del 2010⁵ publicadas recientemente recomiendan un anticoagulante oral en caso de una puntuación CHA₂DS₂VASc > 1. Incluso en los pacientes con una puntuación CHA₂DS₂VASc de 1, la anticoagulación oral es la opción terapéutica preferente (Tabla 2).

Tabla 2. Puntuación CHA₂DS₂VASc y riesgo de ictus

Factores de riesgo de ictus y tromboembolismo en la FA no valvular

Factores de riesgo mayores	Factores de riesgo menos validados o con menor poder
Antecedente de ictus, AIT o embolismo sistémico	Insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de moderada a severa (p. ej. FE VI ≤ 40%)
Edad ≥ 75 años	Hipertensión - Diabetes mellitus
	Género femenino - Edad 65-74 años
	Enfermedad vascular ^(a)

Escala de riesgo de ictus en FA: CHA₂DS₂-VASc

[Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (2=doubled), Diabetes, Stroke (2=doubled), Vascular disease, Age 65-74, Sex Category (female)]

(Nota: la máxima puntuación es 9, ya que la edad puede aportar 0, 1 o 2 puntos)

Continúa

Escala de riesgo de ictus en FA: CHA₂DS₂-VASc (continuación)

Factores de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca congestiva/disfunción VI	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus/AIT/tromboembolismo	2
Enfermedad vascular ^(a)	1
Edad 65-74 años	1
Género femenino	1
Puntuación máxima	9

^(a) Historia de infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial periférica, placa aórtica.

Las tasas reales de ictus pueden variar con muestras contemporáneas. FA, fibrilación auricular; FE, fracción de eyección (como el determinado por ecocardiografía, ventriculografía nuclear, cateterización cardíaca, resonancia magnética cardíaca, etc.); VI, ventrículo izquierdo; AIT, ataque isquémico transitorio.

Tomada de Camm et al³.

Existe también una guía para la tromboprofilaxis en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de ictus según la ESC (Tabla 3).

Tabla 3. Propuesta de tromboprofilaxis en pacientes con fibrilación auricular

Categoría de riesgo	Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	Tratamiento antitrombótico recomendado
1 factor de riesgo «mayor» o ≥ 2 factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes»	≥2	ACO ^a

1 factor de riesgo «no mayor clínicamente relevante»	1	ACO ^a o 75-325 mg diarios de ácido acetilsalicílico. Preferible: ACO mejor que ácido acetilsalicílico
Sin factores de riesgo	0	75-325 mg diarios de ácido acetilsalicílico o ningún tratamiento antitrombótico. Preferible: ningún tratamiento antitrombótico mejor que ácido acetilsalicílico

ACO, anticoagulación oral, como AVK con intensidad ajustada a un intervalo INR 2-3 (objetivo. 2,5); AVK, antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y categoría de género (género femenino); FA, fibrilación auricular; INR, razón normalizada internacional.

^aACO, como AVK. con intensidad ajustada a un intervalo de INR 2-3 (objetivo. 2,5). En última instancia, se pueden considerar fármacos anticoagulantes nuevos como posibles alternativas a los AVK. Por ejemplo, en caso de que ambas dosis de dabigatrán etexilato sean aprobadas para la prevención del ictus en la FA, las recomendaciones para la tromboprolifaxis pueden variar según la estratificación del riesgo de ictus y el riesgo de sangrado de la siguiente manera:

1. Cuando la anticoagulación oral sea una estrategia terapéutica adecuada, se puede considerar el dabigatrán como alternativa al tratamiento de dosis ajustada de AVK: a) si el paciente tiene riesgo bajo de sangrado (es decir, puntuación HAS-BLED de 0-2; se puede considerar la administración de 150 mg dos veces al día de dabigatrán, a la vista de su mayor eficacia para la prevención de los ictus y la embolia sistémica (aunque con una tasa de hemorragia intracraneal menor y una tasa de episodios hemorrágicos mayores similar cuando se compara con la warfarina); y b) si un paciente tiene un riesgo apreciable de hemorragia (es decir, puntuación HAS-BLED ≥ 3), se puede considerar la administración de 110 mg dos veces al día de dabigatrán etexilato, a la vista de su eficacia parecida en la prevención de ictus y embolia sistémica (aunque con menor tasa de hemorragia intracraneal y episodios hemorrágicos mayores comparada con los AVK).
2. En pacientes con un factor de riesgo de ictus «no grave clínicamente relevante», se puede considerar administrar 110 mg dos veces al día de dabigatrán. a la vista de su eficacia parecida que con AVK en la prevención de ictus y embolia sistémica, pero con menor tasa de hemorragia intracraneal y sangrado mayor que con AVK y (probablemente) que con ácido acetilsalicílico.
3. Los pacientes sin factores de riesgo de ictus (es decir, puntuación CHA₂DS₂-VASc = 0) tienen un riesgo tan bajo que se recomienda tratamiento con 75-325 mg diarios de ácido acetilsalicílico o ningún tratamiento antitrombótico. Cuando sea posible, es preferible no administrar ningún tratamiento antitrombótico a este tipo de pacientes, mejor que la ácido acetilsalicílico, debido al número limitado de resultados sobre el beneficio del ácido acetilsalicílico en estos pacientes (con FA aislada) y los posibles efectos adversos, especialmente el sangrado.

*Tomada de Camm et al*³.

4. ¿Qué terapia anticoagulante se utiliza actualmente según los diferentes grupos de riesgo?

Las recomendaciones para el tratamiento antitrombótico deben basarse en la presencia o ausencia de factores de riesgo de ictus y tromboembolia, más que en una clasificación artificial en categorías de riesgo elevado, moderado o bajo.

El esquema CHADS₂ de estratificación de riesgo de ictus se debe utilizar como una herramienta inicial simple y fácil de recordar para la evaluación del riesgo de ictus, especialmente adaptada para los médicos de atención primaria y no especialistas. En pacientes con una clasificación CHADS₂ ≥ 2 se recomienda un tratamiento crónico con anticoagulantes orales con dosis ajustadas, por ejemplo antagonistas de la vitamina K, con el objeto de alcanzar un valor de INR en el intervalo 2-3, a menos que esté contraindicado.

En pacientes con una clasificación CHADS₂ de 0-1 o cuando esté indicada una evaluación más detallada del riesgo de ictus, se recomienda usar un enfoque más integral, basado en los factores de riesgo, que incorpore otros factores de riesgo de tromboembolia (Tabla 3; Fig. 2).

El enfoque basado en los factores de riesgo puede expresarse también como un sistema de puntuación, la clasificación CHA₂DS₂-VASc. Muchos estudios clínicos contemporáneos sobre prevención de ictus en la fibrilación auricular han incluido algunos de los factores de riesgo adicionales como parte de sus criterios de inclusión.

En todos los casos en que se considere la anticoagulación oral, es necesario discutir ventajas e inconvenientes con el propio paciente, evaluar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, tener capacidad para mantener de forma

segura una anticoagulación crónica ajustada y considerar las preferencias del paciente. En algunos pacientes (p. ej., mujeres mayores de 65 años sin otros factores de riesgo, es decir, una clasificación CHA₂DS₂-VASc de 1), se puede considerar el tratamiento con ácido acetilsalicílico en vez de la anticoagulación oral.

5. ¿Cómo podemos evaluar el riesgo de hemorragia de cada paciente?

Los pacientes con mayor riesgo de ictus corren también un mayor riesgo de hemorragias. Existen diversas puntuaciones que permiten evaluar el riesgo de hemorragia, tales como las publicadas por Kuijer, Beyth, Gage y Shireman. Recientemente, Pistors et al⁷. (2010) han desarrollado la puntuación HAS-BLED para la evaluación del riesgo de hemorragias en la población con fibrilación auricular. HAS-BLED es un acrónimo de los nombres en inglés de un conjunto de características clínicas que contribuyen al riesgo de hemorragia. A los pacientes se les asigna un punto por cada característica que presenten (Tabla 4):

- H = hipertensión (*hypertension*) (presión arterial sistólica superior a 160 mmHg).
- A = anomalías en la función renal y hepática (*abnormal renal and liver function*) (1 punto cada una).
- S = antecedentes de ictus (*stroke*).
- B = antecedentes o propensión a hemorragias (*bleeding*).
- L = IIN lábiles (*labile INRs*): IIN inestable/elevado o escaso tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., < 60%).
- E = ancianos (*elderly*): edad > 65 años.
- D = fármacos (*drugs*) (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes plaquetarios) o alcohol de forma concomitante (1 punto cada uno).

Tabla 4. Características clínicas del sistema de puntuación de riesgo de hemorragia HAS-BLED

Letra	Característica clínica*	Puntos
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática alterada (un punto cada una)	1 o 2
S	Ictus	1
B	Hemorragia	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 o 2
Máximo 9 puntos		

INR, razón normalizada internacional.

* «Hipertensión» se define como presión arterial sistólica > 160 mmHg. «Función renal alterada» se define como la presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$. «Función hepática alterada» se define como enfermedad hepática crónica (p. ej. cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej. bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartato aminotransferasa/alaninamotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.). «Hemorragia» se refiere a historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado, p. ej. diátesis, anemia, etc. «INR lábil» se refiere al valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej. < 60%). «Fármacos o alcohol» se refiere al uso concomitante de fármacos como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

Tomada de Camm et al³.

6. ¿Cuáles son las necesidades no cubiertas en anticoagulación?

La fibrilación auricular es una de las enfermedades con una carga de salud pública cada vez más importante debido a que su incidencia y prevalencia están aumentando con el tiempo y con el envejecimiento de la población. El riesgo de ictus isquémico es cinco veces mayor en pacientes con fibrilación auricular en comparación con aquellos en ritmo sinusal. Además, la presencia de la fibrilación auricular se

asocia con mayor gravedad de ictus, mortalidad y discapacidad funcional. El ictus asociado con fibrilación auricular es extremadamente costoso. A los costes de hospitalización aguda y rehabilitación hay que sumarles los costes a largo plazo derivados del cuidado de los pacientes con discapacidad permanente a causa de la enfermedad.

El tratamiento antitrombótico constituye un componente clave en la gestión de los pacientes con fibrilación auricular y ha demostrado que reduce considerablemente el riesgo de ictus. Sin embargo, a pesar de la necesidad de una profilaxis para ictus en pacientes con fibrilación auricular, las opciones disponibles al respecto siguen siendo limitadas. En la tabla 5 se comparan las fortalezas y debilidades de los tratamientos actualmente disponibles: el ácido acetilsalicílico y los antagonistas de la vitamina K.

Tabla 5. Principales cualidades del tratamiento antitrombótico actual

Características	Ácido acetilsalicílico	Antagonistas de la vitamina K
Indicado para paciente con fibrilación auricular y riesgo moderado a alto	x	✓
Amplio índice terapéutico	✓	x
Horario fijo de toma del medicamento	✓	x
Eficacia	x	✓
Riesgo bajo de sangrado	x	xx
Administración oral	✓	✓
Rápido comienzo de acción	x	x
Rápido desplazamiento de la acción	x	x
Cinética predecible	✓	x

Continúa

Características	Ácido acetilsalicílico	Antagonistas de la vitamina K <i>(continuación)</i>
Ausencia/mínimas interacciones fármaco-fármaco	✓	✗
Ausencia/mínimas interacciones fármaco-alimentos	✓	✗
Sin monitorización	✓	✗✗

✓ indica que es una ventaja, ✗ una desventaja y ✗✗ una fuerte desventaja.

El tratamiento con antagonistas de la vitamina K, a dosis ajustadas por el INR, ha demostrado ser eficaz en la prevención de ictus en ensayos clínicos cuidadosamente controlados, mientras que los resultados de eficacia del tratamiento con ácido acetilsalicílico son inferiores.

Los antagonistas de la vitamina K se recomiendan para pacientes con riesgo moderado o alto de ictus, mientras que el ácido acetilsalicílico se reserva para pacientes con bajo riesgo o como último recurso para quienes no son adecuados los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, la magnitud de la prevención del ictus logrado en la práctica clínica es muy diferente a la que se prometía en los ensayos clínicos. Hay pruebas de que una gran proporción de pacientes con fibrilación auricular, no reciben tratamientos adecuados para la prevención, de acuerdo con las recomendaciones establecidas en las guías de práctica clínica, por lo que quedan expuestos a un riesgo aún mayor de ictus y/o efectos adversos. Las razones de esta discrepancia son numerosas y pueden estar relacionadas con las limitaciones de las opciones de los tratamientos disponibles, las opiniones de los especialistas, las preferencias del paciente o las barreras en el sistema de salud que impiden el uso óptimo de las terapias existentes.

Además, incluso cuando los pacientes reciben terapia con antagonistas de la vitamina K en consonancia con

lo que se indica en las guías clínicas, las tasas en la prevención de ictus no llegan a las obtenidas en ensayos clínicos. Estos fármacos presentan un margen terapéutico estrecho y exigen un seguimiento frecuente de la anticoagulación con el fin de lograr y mantener los niveles de INR lo suficientemente altos para prevenir ictus y lo suficientemente bajos para evitar los efectos adversos graves. La frecuente monitorización del INR es costosa y no es siempre una garantía de control de la anticoagulación óptima: los pacientes siguen estando fuera del rango terapéutico de INR una proporción significativa de tiempo, lo que los sitúa en riesgo de ictus o hemorragia.

Si bien la prevalencia de la fibrilación auricular y el riesgo de ictus aumentan con la edad, también lo hacen el riesgo de sangrado y la reticencia de los médicos a recetar antagonistas de la vitamina K. Además, los pacientes mayores son más propensos a sufrir enfermedades comórbidas y tienen múltiples factores de riesgo de sangrado por lo que se limita el uso de los anticoagulantes orales. Aunque la profilaxis para el ictus ha aumentado en la última década, la evidencia sugiere que pacientes ancianos con una alta necesidad médica permanecen sin tratamiento.

Está claro que se requiere una solución para la prevención de ictus en los pacientes con fibrilación auricular que presentan dificultades. Se requeriría una alternativa que presente:

- Eficacia equivalente o superior a la de los antagonistas de la vitamina K a dosis ajustadas.
- Tasas de sangrado equivalentes o menores.
- No requiriera monitorización del INR.
- Pocas interacciones farmacológicas y nutricionales.
- Tuviera un régimen fijo de dosificación conveniente apropiado para la terapia a largo plazo.

7. ¿Qué aporta dabigatrán frente a los antagonistas de la vitamina K clásicos?

Los fármacos antagonistas de la vitamina K presentan una serie de inconvenientes, como:

- Respuesta impredecible.
- Intervalo terapéutico limitado.
- Lentitud en el inicio y finalización de la acción.
- Muchísimas interacciones farmacológicas.
- Ajustes frecuentes de la dosis.
- Interacciones con alimentos.
- Dificultad en la reversión de efecto anticoagulante.
- Complicaciones hemorrágicas a pesar de un buen control.
- Necesidad de controles analíticos frecuentes.
- Además, el mantener a los pacientes en rango terapéutico (INR 2-3) no se consigue en un elevado número de pacientes; hay datos de que en estudios solo es en el 66% de los pacientes, y en la clínica habitual solo se consigue en el 44% de los pacientes.

Los inconvenientes de los antagonistas de la vitamina K han estimulado la investigación de nuevos anticoagulantes orales, con un rápido inicio de acción, pocas interacciones farmacológicas, que no presenten ninguna influencia por la dieta y se administren a dosis fijas, con una mejor relación dosis-respuesta, una vida media menos prolongada, así como una mayor eficacia y seguridad sin necesidad de los controles exhaustivos necesarios con warfarina para mantener la anticoagulación en un rango terapéutico correcto (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de los nuevos anticoagulantes con warfarina

Características	Warfarina	Nuevos ACO
Inicio de acción	Lento	Rápido
Dosis	Variable	Fijo
Interacción alimentos	Sí	No
Interacción fármacos	Muchas	Pocas
Monitorización	Sí	No
Vida media	Larga	Corta

Tomado y modificado de Eikelboom⁸.

En la tabla 7 se resumen las características de un anticoagulante ideal.

Tabla 7. Propiedades de un anticoagulante ideal

Propiedades	Relevancia
Administración oral «una vez al día»	Uso conveniente hospitalario y extrahospitalario en especial para tratamientos a largo plazo
Efecto predecible	Regulación de la coagulación segura y efectiva desde la primera dosis hasta finalizar la terapia
Ventana terapéutica amplia	Amplio margen de seguridad a las dosis efectivas
Dosis fija para la mayoría de los pacientes	Uso conveniente sin necesidad de ajustar la dosis
No monitorización	Reducción de visitas por parte del personal médico y de enfermería Reducción de costes
Bajo riesgo de interacción con alimentos y fármacos	Manejo fácil Eficacia y seguridad incrementadas

Adaptado de Spyropoulos⁹.

FARMACOLOGÍA DE DABIGATRÁN

8. ¿Cuál es el mecanismo de acción de dabigatrán?

Dabigatrán es un inhibidor directo y reversible de la trombina, factor clave en la cascada de la coagulación.

La trombina es una molécula formada por dos cadenas polipeptídicas que tiene forma de esponja y que posee, como mínimo, cuatro lugares de unión para distintos sustratos, inhibidores, cofactores e iones: *a)* un *locus activo* que interacciona con sustratos como la antitrombina y la proteína C; *b)* un *exosite I* que proporciona soporte electrostático al fibrinógeno; *c)* un *exosite II* que es el lugar para la interacción con los glucosaminoglucanos y las heparinas, y *d)* un *lugar de unión para el sodio* que, gracias a la presencia de este ion, determina si la trombina actúa como procoagulante o como anticoagulante.

Los llamados *inhibidores indirectos* de la trombina, como las heparinas y los heparinoides, necesitan unirse a los inhibidores endógenos de la coagulación como la antitrombina o al cofactor II de la heparina para actuar sobre la trombina, mientras que los *inhibidores directos*, como la hirudina, sus derivados y los péptidos covalentes y no covalentes interactúan directamente con la enzima, sin precisar de la acción de los inhibidores endógenos. Concretamente, dabigatrán, un péptido covalente, bloquea la

trombina interactuando directamente sobre su *locus activo*, sin precisar de los inhibidores habitualmente presentes en la sangre¹⁰.

9. ¿Qué es dabigatrán etexilato y cuál es su metabolismo?

Dabigatrán etexilato es un profármaco que se absorbe por vía oral, y en el tubo digestivo es rápidamente convertido por las esterasas intestinales en su forma activa, dabigatrán, un verdadero inhibidor directo de la trombina.

Esta conversión finaliza en el hígado, y aproximadamente el 20% del fármaco es excretado por el sistema biliar. Su metabolización no depende del citocromo P450, por lo que el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo¹⁰.

Dabigatrán se sintetizó inicialmente como un derivado de otro inhibidor de la trombina de tipo peptídico basado en la benzamidina, el N-alfa-naf-27tilsulfonylglucil-4-amidinofenilalanina piperidina (NAPAP). No se absorbe bien por vía oral porque tiene naturaleza de ion bipolar, altamente polar, y por esto necesita administrarse en forma de profármaco, dabigatrán etexilato, que corresponde a la fórmula química C₃₄ H₄₁ N₇ O₅.

10. ¿Cuándo se alcanza el pico máximo de concentración de dabigatrán?

El pico de máxima concentración de dabigatrán en sangre ($C_{\text{máx}}$) se alcanza 2 horas después de su administración¹⁰.

11. ¿Y cuál es la vida media de dabigatrán?

La vida media de dabigatrán es de 8 horas cuando se administra una dosis única, y de 14-17 horas después de varias dosis. Es una vida media lo suficientemente larga para permitir una dosis única diaria, pero lo suficientemente corta para permitir esperar la eliminación del producto si hay una complicación hemorrágica¹⁰.

12. ¿Se ve alterada la farmacocinética de dabigatrán por factores como edad, peso, género, tabaquismo o consumo de alcohol?

Los ensayos clínicos han demostrado que la farmacocinética de dabigatrán no se ve alterada por todos estos factores, aunque en personas mayores de 75 años, dado que pueden tener ya un cierto deterioro de la función renal, se recomienda el uso de la dosis de 110 mg/día, para asegurar que no se mantendrá excesivamente en sangre, y se recomienda una monitorización clínica estrecha en pacientes con pesos corporales extremos (menos de 50 kg o más de 110 kg)¹⁰.

13. ¿Es predecible la respuesta farmacodinámica de dabigatrán?

Sí. Dabigatrán tiene un inicio de acción rápido y el efecto máximo sobre la coagulación aparece simultáneamente a su concentración plasmática máxima. Es decir, hay una relación directa entre la inhibición de la trombina y la concentración plasmática de dabigatrán¹⁰.

14. ¿Cuál es la biodisponibilidad de dabigatrán?

La biodisponibilidad oral de dabigatrán es de alrededor del 6,5%¹⁰.

El hecho de que esta biodisponibilidad sea baja no significa que sea menos eficaz, sino simplemente que se necesitan dosis relativamente más altas para que pueda ejercer su función.

15. ¿Sobre qué parámetros de la coagulación actúa dabigatrán?

La administración de dabigatrán prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), pero su efecto no es dependiente de la dosis. No afecta al tiempo de protrombina (TP), pero sí prolonga el tiempo de coagulación con ecarina en forma dependiente de la dosis, por lo que este parámetro puede ser utilizado para monitorizar el fármaco. El efecto máximo de dabigatrán sobre los parámetros de coagulación tiene lugar al mismo tiempo que la concentración plasmática máxima, lo que indica que la inhibición de la trombina por dabigatrán se produce a través de un efecto directo sobre la trombina presente en el plasma¹⁰.

16. ¿La administración simultánea de dabigatrán con alimentos afecta a su biodisponibilidad?

Dabigatrán etexilato tiene un inicio de acción rápido, alcanzando, como se ha dicho, las concentraciones plasmáticas máximas unas 2 horas después de su administración oral. Si se administra con alimentos, su biodisponibilidad no se afecta, aunque se

retarda la absorción del fármaco, que alcanza entonces su concentración plasmática máxima de 2 a 4 horas después¹⁰.

17. ¿Tiene dabigatrán interacciones con la isoenzima CYP450?

No. Ni dabigatrán ni su profármaco son metabolizados por el citocromo CYP450, un grupo de enzimas importante en la degradación de muchos fármacos de uso habitual. Además, dabigatrán no inhibe ni induce su actividad y, por tanto, no son previsible interacciones medicamentosas con fármacos que sí lo hacen, como la atorvastatina, la digoxina o el diclofenaco¹⁰.

18. ¿Cuál es el perfil de seguridad hepática de dabigatrán?

Los beneficios de dabigatrán con respecto a la eficacia y la seguridad no estuvieron acompañados de ningún signo de hepatotoxicidad. En el estudio RE-LY, se incluyó en el protocolo un plan integral de monitorización hepática. En un análisis intermedio de los primeros 6.000 pacientes del ensayo, el Comité de Monitorización de Datos y Seguridad (CMDS) recomendó la reducción de la frecuencia de las pruebas de enzimas hepáticas en los pacientes tratados con dabigatrán. La tasa de incidencia de los aumentos de las enzimas hepáticas (ALT o AST $> 3 \times$ LSN, ALT o AST $> 3 \times$ LSN con bilirrubina concomitante $> 2 \times$ LSN, trastornos hepatobiliares) fue baja y comparable entre cualquiera de las dosis de dabigatrán y warfarina^{11,12}.

19. ¿Cómo es la eliminación de dabigatrán?

Aproximadamente el 80% del dabigatrán se excreta por vía renal. Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición al fármaco y la semivida en pacientes con insuficiencia renal. En Europa está contraindicada la administración de dabigatrán en los pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), por el riesgo de acumulación en el organismo y, por lo tanto, de sangrado¹⁰.

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$) deberá evaluarse el riesgo de sangrado particular de cada paciente antes de recetar una dosis u otra.

Este no es el caso de EE.UU., donde a los pacientes con aclaramiento de creatinina de $15\text{-}30 \text{ ml/min}$ se les recomienda una dosis de 75 mg de dabigatrán dos veces al día¹³, dosis no comercializada en Europa para la prevención de ictus y embolia sistémica.

Aunque dabigatrán se excreta principalmente por vía renal, RE-LY demostró que el valor basal del aclaramiento de creatinina calculado no tuvo ningún efecto significativo sobre la eficacia y seguridad de dabigatrán^{11,12}.

INDICACIÓN, ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA

20. ¿Para qué está indicado dabigatrán?

Las indicaciones aprobadas por la European Medicines Agency (EMA) para el uso de dabigatrán en Europa son actualmente dos¹⁰:

- Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.
- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos.
 - Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%.
 - Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala *New York Heart Association* (NYHA).
 - Edad \geq 75 años.
 - Edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

21. ¿Cuál es la dosis óptima de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica?

La dosis recomendada de dabigatrán para los pacientes con fibrilación auricular menores de 80 años es de una cápsula oral de 150 mg dos veces al día. La dosis de 110 mg dos veces al día está destinada a los pacientes mayores de 80 años, a los pacientes que reciben tratamiento concomitante con verapamilo y a los pacientes con un riesgo potencialmente mayor de hemorragia. Este último grupo incluye los pacientes con uno o varios factores de los que aparecen en la tabla 8¹⁰.

Tabla 8. Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	Principales: Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min aclaramiento de creatinina) Medicación concomitante con inhibidores de la glucoproteína P Secundarios: Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	Ácido acetilsalicílico Antiinflamatorios no esteroideos Clopidogrel
Enfermedades/procesos con riesgos hemorrágicos especiales	Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa Hemorragia gastrointestinal reciente Biopsia reciente o trauma mayor Hemorragia intracraneal (HIC) reciente Cirugía cerebral, espinal u oftálmica Endocarditis bacteriana

22. ¿Qué hay que tener en cuenta al iniciar el tratamiento con PRADAXA®?

- Deberá evaluarse la función renal de los pacientes tratados con Pradaxa® antes del inicio del tratamiento¹⁰.
- Pradaxa® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave¹⁰.
- Mientras el paciente esté en tratamiento con Pradaxa®, debe evaluarse la función renal en las situaciones clínicas en las que se sospeche una reducción de ésta (p. ej., hipovolemia, deshidratación, septicemia, y con el uso concomitante de determinados medicamentos)¹⁰.
- En pacientes de más de 75 años o con insuficiencia renal, la función renal deberá evaluarse al menos una vez al año mientras esté en tratamiento con Pradaxa®¹⁰.

23. ¿Pueden los pacientes bien controlados con warfarina/antagonistas de la vitamina k beneficiarse de Pradaxa®?

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que, incluso en comparación con el control satisfactorio con warfarina (INR 2,0-3,0; tiempo de permanencia en el intervalo terapéutico [TRT]: 64%), la administración de dabigatrán, 150 mg dos veces al día, aporta una protección más eficaz contra el ictus, con una reducción del riesgo de hemorragia potencialmente mortal y total. Dabigatrán, 150 mg dos veces al día, reduce significativamente el ictus isquémico frente a warfarina bien controlada. Asimismo, dabigatrán, 150 mg dos veces al día, ha reducido de forma significativa los riesgos de hemorragia intracraneal y de ictus hemorrágico respecto a la warfarina bien controlada. Los beneficios de dabigatrán han sido demostrados

en todos los grupos de riesgo de ictus, y la coherencia de los resultados ha quedado demostrada en numerosas subpoblaciones.

Comparado con los ensayos clínicos, se considera que el grado de control logrado con los antagonistas de la vitamina K en la práctica clínica es muy inferior (el tiempo de permanencia en el intervalo terapéutico oscila en torno al 50% o menos), lo que genera peores resultados para los antagonistas de la vitamina K que los que se observan en los estudios clínicos. El tratamiento con dabigatrán en la rutina clínica también resulta menos complicado y más cómodo para médicos y pacientes que el tratamiento con warfarina, porque no requiere el control regular del INR, no precisa ajustes de la dosis para conseguir un efecto terapéutico, se puede tomar con alimentos o sin ellos y, por último, tiene pocas interacciones farmacológicas¹⁰⁻¹².

24. ¿Se puede administrar la dosis diaria de dabigatrán (dos cápsulas) en una sola toma al día?

No se recomienda porque no aporta ningún beneficio terapéutico y, en cambio, aumenta el riesgo hemorrágico porque se podría producir un pico plasmático demasiado elevado¹⁰.

Para conseguir el efecto anticoagulante óptimo y un buen perfil de seguridad, es importante tomar dabigatrán regularmente dos veces al día, aproximadamente a intervalos de 12 horas, tal y como se hizo en el estudio RE-LY^{11,12}.

Repartir la dosis diaria en dos tomas consigue unos valores plasmáticos homogéneos, sin grandes oscilaciones, que garantizan la eficacia y la seguridad y

se consigue un efecto anticoagulante homogéneo, sin grandes oscilaciones plasmáticas, lo que resulta clave para obtener el mejor equilibrio beneficio-riesgo, tal y como ha quedado demostrado en el estudio RE-LY.

Otras ventajas adicionales de administrar dabigatrán dos veces al día son:

- En las situaciones en las que sea necesario suspender el tratamiento anticoagulante (p. ej., cirugía, extracción dental, emergencia), el efecto se revierte rápidamente.
- En los pacientes que olviden una toma, solo tendrían un efecto anticoagulante menor durante 12 horas, lo que es menos peligroso que olvidarse una toma de un fármaco con una posología de una toma diaria.

25. ¿Los pacientes mayores de 75 años deben ser tratados con dabigatrán?

El beneficio de dabigatrán en dosis de 110 mg dos veces al día frente a warfarina bien controlada en la reducción de hemorragia intracraneal fue claramente evidente en pacientes de menos de 75 años, pero fue atenuado al incrementarse la edad^{11,12}.

En pacientes de menos de 65 años, ambas dosis de dabigatrán fueron superiores a warfarina en lo que se refiere a sangrados graves. Sin embargo en pacientes mayores de 75 años, las tasas de sangrado mayor fueron similares o superiores con dabigatrán frente a warfarina. El beneficio global de dabigatrán en pacientes ancianos está principalmente determinado por la eficaz prevención de ictus: independientemente de la edad, la dosis de dabigatrán de 150 mg dos veces al día fue superior a warfarina en

la reducción de ictus (a menudo incapacitantes), lo que debería dar tasas de sangrado (normalmente manejable) similares o mayores, reflejado en el contexto adecuado.

26. ¿Está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia hepática?

En los ensayos clínicos se demostró claramente que dabigatrán no altera la función hepática, pero como en ellos se excluyeron los pacientes con elevación de las transaminasas dos veces por encima del límite superior de la normalidad ($> 2 \times \text{LSN}$), se desaconseja su uso en esta población. En cambio, no se observó ninguna alteración en la exposición de dabigatrán en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B)¹⁰.

27. ¿Es posible utilizar dabigatrán en el embarazo y la lactancia?

Puesto que no existen datos sobre el uso de dabigatrán etexilato en embarazadas, no se aconseja su uso durante el embarazo. Tampoco existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán durante el período de lactancia, por lo que ésta debería interrumpirse si debe hacerse tratamiento con dabigatrán¹⁰.

28. ¿Qué contraindicaciones tiene dabigatrán?

Las contraindicaciones para la indicación prevención de ictus y de embolia sistémica son¹⁰:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia.
- Alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.
- Tratamiento concomitante con ketoconazol, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus por vía sistémica.

29.

¿Cuándo se debe usar la dosis de 110 mg de dabigatrán dos veces al día?

La dosis recomendada de dabigatrán para los pacientes con fibrilación auricular menores de 80 años es de una cápsula oral de 150 mg dos veces al día. La dosis de 110 mg dos veces al día está destinada a los pacientes mayores de 80 años y a los pacientes con un riesgo potencialmente mayor de hemorragia. Este grupo incluye los pacientes con uno o varios factores de riesgo de ictus. Los pacientes con tratamiento concomitante con verapamilo también deben recibir la dosis de 110 mg dos veces al día.

Estos pacientes con un riesgo más elevado de hemorragia deben ser objeto de un estrecho seguimiento médico (para detectar signos de hemorragia o anemia). Una prueba de coagulación (p. ej., TTPa) puede facilitar la identificación de los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia provocado por una exposición excesiva a dabigatrán. En dichos pacientes se recomienda una dosis de 220 mg administrada en dos tomas diarias de 110 mg. La prueba de TTPa puede ser útil para ayudar a determinar un exceso de actividad anticoagulante, a pesar de su limitada sensibilidad. Un TTPa superior a 80 segundos en el punto

mínimo (en el momento en que se debe administrar la siguiente dosis) está asociado a un riesgo más elevado de hemorragia¹⁰.

También vale la pena señalar que la warfarina precisa monitorización y ajustes de la dosis para conseguir el efecto terapéutico, cosa que no es necesaria con dabigatrán.

30. ¿Por qué no se puede recetar la dosis de 110 mg dos veces al día a todos los pacientes en lugar de la de 150 mg dos veces al día?

En el estudio RE-LY[®], comparado con el control satisfactorio con warfarina, dabigatrán demostró una reducción del 35% del riesgo de ictus y embolia sistémica con la pauta de 150 mg dos veces al día ($p < 0,001$ para la superioridad); con 110 mg dos veces al día hubo un riesgo numérico inferior, pero carente de significación estadística, de ictus y embolia sistémica ($p = 0,29$ para la superioridad, $p < 0,001$ para la no inferioridad).

La dosis de dabigatrán de 110 mg dos veces al día está reservada para los pacientes con un riesgo posiblemente más elevado de hemorragia grave y los pacientes mayores de 80 años. Esta pauta proporciona un nivel de protección contra el ictus equivalente a la warfarina bien controlada (INR 2,0-3,0), pero no es tan eficaz como la dosis de 150 mg dos veces al día. El principal objetivo del tratamiento consiste en prevenir los ictus, y la dosis de 150 mg dos veces al día proporciona un nivel de protección incluso mayor frente a estos episodios devastadores que la dosis de 110 mg dos veces al día. En los pacientes que tienen menos de 80 años de edad, la dosis de 150 mg proporciona una prevención más eficaz contra el ictus que la dosis de 110 mg o que la warfarina controlada satisfactoriamente (INR 2,0-3,0)^{11,12}.

INTERACCIONES CON DABIGATRÁN

31. ¿Qué interacciones farmacológicas tiene dabigatrán?

El uso de los antagonistas de la vitamina K tiene varias limitaciones, en parte por las múltiples interacciones con otros fármacos, debido a su metabolización a través de mecanismos dependientes del citocromo P450 y varios polimorfismos genéticos en estas rutas metabólicas.

Dabigatrán y sus metabolitos no son metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo que significa que existen pocas posibilidades de interacciones clínicamente relevantes con los fármacos que son metabolizados por dichas enzimas. Los estudios de fase I específicos sobre interacciones farmacológicas han demostrado que dabigatrán se puede administrar conjuntamente y de forma segura con varios compuestos; no existen efectos farmacocinéticos/farmacodinámicos clínicamente relevantes derivados de la administración simultánea de dabigatrán con un glucósido cardíaco (digoxina, un sustrato de la glucoproteína P), un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (diclofenaco, metabolizado a través del citocromo P450), una estatina (atorvastatina, metabolizada por el citocromo P450), el antibiótico claritromicina (inhibidor de la glucoproteína P) o un inhibidor de la bomba de protones (pantoprazol) ^{14,15}.

Se han realizado estudios de fase I con inhibidores y estimuladores de la glucoproteína P y se han observado con-

centraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán con el uso simultáneo de, por ejemplo, amiodarona, quinidina, verapamilo y ketoconazol, itraconazol, ciclosporina y tacrolimus sistémicos. Sin embargo, los estudios de fase I se han diseñado para ejercer los máximos efectos posibles en condiciones experimentales, que pueden ser mucho menos o nada frecuentes en la rutina clínica. Así, por ejemplo, RE-LY demostró que la amiodarona se podía administrar de forma segura conjuntamente con dabigatrán y que no se precisaba ajustar la dosis de esta última^{11,12}.

Dabigatrán está contraindicado si se administra ketocozol, itraconazol, ciclosporina y tacrolimus sistémicos¹⁰.

Cuando se administren simultáneamente potentes estimuladores o inhibidores de la glucoproteína P y dabigatrán, se debe proceder con cautela y realizar un estrecho seguimiento¹⁰.

Se recomienda precaución en el uso concomitante con AINE, por el incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal.

Dabigatrán es sustrato del transportador glucoproteína P. Como regla general:

- Los inhibidores de la glucoproteína P aumentan la disponibilidad de dabigatrán, por lo que puede aumentar el efecto anticoagulante con el uso concomitante. Se recomienda precaución en el uso concomitante con los inhibidores de la glucoproteína P amiodarona, quinidina o verapamilo y está contraindicado el uso concomitante con ketoconazol, itraconazol, ciclosporina y tacrolimus sistémicos. Se recomienda administrar dabigatrán al menos dos horas antes que el verapamilo.

- Los inductores de la glucoproteína P reducen la disponibilidad de dabigatrán, por lo que puede reducirse el efecto anticoagulante con el uso concomitante. Se recomienda precaución en el uso concomitante con los inductores de la glucoproteína P carbamazepina y no se recomienda la administración concomitante con rifampicina o hierba de San Juan.

Cualquier fármaco que eleve el pH gástrico durante la administración de dabigatrán puede disminuir su absorción. Por eso, se recomienda administrar dabigatrán unas dos horas antes de tomar un antiácido (compuestos de aluminio, calcio o magnesio, o bicarbonato sódico). En asociación con pantoprazol, no es necesario ajuste de dosis. Atendiendo a la experiencia de RE-LY, no se esperan interacciones significativas con los inhibidores de la bomba de protones.

32. ¿El uso simultáneo de fármacos como los antiácidos o los inhibidores de la bomba de protones merma la eficacia de dabigatrán?

En RE-LY, la dispepsia agrupó distintas categorías de síntomas. Los síntomas resumidos en el término dispepsia fueron con frecuencia leves y pasajeros. En el subgrupo de pacientes que recibían inhibidores de la bomba de protones en la situación basal en RE-LY, no se observó una interacción significativa con el efecto terapéutico de ninguna de las dosis de dabigatrán en términos del criterio principal de valoración de la eficacia^{11,12}.

Es más, no cabe esperar una interacción dado que el estudio de fase I sobre interacciones farmacológicas no desveló ninguna interacción clínicamente relevante entre dabigatrán y los inhibidores de la bomba de protones.

33. ¿Dabigatrán interacciona con los alimentos?

A diferencia de los antagonistas de la vitamina K, dabigatrán no presenta interacciones con ningún alimento. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de dabigatrán ni a su efecto clínico, por lo que dabigatrán se puede tomar con alimentos o sin ellos¹⁶.

CAMBIO A DABIGATRÁN

34. ¿Cómo y cuándo puedo cambiar a los pacientes de un anticoagulante parenteral a dabigatrán?

Si los pacientes que actualmente están en tratamiento con anticoagulantes parenterales pudieran tolerar la vía oral, estaría justificado hacer el cambio.

Existen una serie de medidas para cambiar a un paciente de un anticoagulante parenteral a dabigatrán¹⁰:

- Dabigatrán se debe administrar entre 0 y 2 horas antes del momento en que se debería administrar la próxima dosis de tratamiento parenteral.
- En los casos de tratamiento continuo (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa), dabigatrán debe administrarse en el momento de la retirada de la heparina no fraccionada.

Nota: si los pacientes quieren cambiar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral, deben esperar 12 horas después de la última dosis y entonces comenzar el tratamiento con el anticoagulante parenteral.

35. ¿Puedo cambiar a los pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios a dabigatrán y, si no es así, qué pacientes no pueden cambiar de tratamiento?

En todos los pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ictus el médico debe sopesar la relación beneficio-riesgo de cada uno de ellos en el momento de seleccionar un tratamiento. Según las directrices, solo en los pacientes con una puntuación CHADS₂ de 0 o una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0 no es recomendable administrar un anticoagulante y pueden ser tratados solamente con un antiagregante plaquetario o preferiblemente no recibir ningún tratamiento.

El ácido acetilsalicílico previene menos eficazmente el ictus que la warfarina. En estos momentos, debido a los problemas inherentes al tratamiento con warfarina, algunos pacientes con fibrilación auricular (especialmente aquellos en los que se considera que el riesgo de hemorragia es mayor) han recibido a menudo ácido acetilsalicílico en lugar de warfarina, y no quedaban insuficientemente protegidos frente al ictus.

Dabigatrán, 150 mg dos veces al día, proporciona de manera uniforme una mejor protección contra el ictus así como un perfil de seguridad mejorado respecto a la warfarina en los pacientes con fibrilación auricular, independientemente de su riesgo de ictus. Incluso en los pacientes de bajo riesgo (puntuación CHADS₂ de 1), dabigatrán presenta una relación beneficio-riesgo favorable respecto a la warfarina, con menores índices de ictus, embolia sistémica y hemorragia grave^{11,12}.

36. ¿Cómo se realiza el cambio de antagonistas de la vitamina K como acenocumarol o warfarina a dabigatrán?

El cambio del antagonista de la vitamina K (acenocumarol o warfarina) a dabigatrán es muy sencillo: se suspende la administración de antagonistas de la vitamina K y se inicia el tratamiento con dabigatrán cuando el INR sea inferior a 2,0¹⁰.

EFFECTOS ADVERSOS

37. ¿Cuáles son los principales efectos adversos de dabigatrán?

Dado que dabigatrán es un anticoagulante, la mayoría de los acontecimientos adversos tienen que ver con manifestaciones hemorrágicas. En este sentido, ambas dosis de dabigatrán, 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día, han reducido significativamente la tasa de hemorragias totales (graves y menores) en comparación con warfarina (RRR, 22% para dabigatrán 110 mg y 9% para dabigatrán 150 mg)^{11,12}.

Respecto a la tolerabilidad global, dabigatrán se toleró bien en el estudio RE-LY, y la incidencia de acontecimientos adversos resultó similar en los tres grupos de tratamiento (dabigatrán 110 mg y 150 mg, y warfarina). El único acontecimiento adverso más frecuente en los pacientes tratados con dabigatrán que en los tratados con warfarina fue la dispepsia (11,3%, 11,8% y 5,8% para dabigatrán 150 mg dos veces al día, 110 mg dos veces al día y warfarina, respectivamente). Consultar ficha técnica¹⁰ para mayor información.

38. ¿El uso de dabigatrán ha mostrado relación con la aparición de dispepsia?

El único efecto adverso que resultó significativamente más frecuente con dabigatrán que con warfarina en RE-LY fue la dispepsia. La dispepsia fue una combinación heterogénea de varios síntomas que incluyen la propia dispepsia, dolor abdominal, dolor abdominal superior y molestias abdominales. Los síntomas de dispepsia observados con dabigatrán resultaron a menudo leves y pasajeros, y no obligaron a suspender el tratamiento^{11,12}.

La dispepsia puede ser tratada según la práctica clínica habitual. Existen algunos trucos prácticos para manejar la dispepsia: recordar al paciente que tome dabigatrán con un vaso de agua entero y que pruebe a tomar la medicación con comida, para ver si el problema mejora. Por último, se puede pensar en tratar la dispepsia con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o con otro protector gástrico que se recete habitualmente cuando un paciente se queja de este tipo de síntomas.

39. ¿Cuál es la relación entre dabigatrán y las hemorragias gastrointestinales?

En RE-LY^{11,12} se observó un aumento de la incidencia de hemorragias gastrointestinales graves con dabigatrán, 150 mg dos veces al día, respecto a la warfarina bien controlada, a pesar de incidencias similares en general e incluso menores de hemorragia en otros puntos. No hubo un exceso de hemorragias graves en conjunto con dabigatrán, 150 mg dos veces al día, en comparación con la warfarina. La dosis más baja de dabigatrán, 110 mg dos veces al día, que se recomienda para los pacientes mayores de 80 años y los pacientes con alto riesgo de hemorragia (incluidos aquellos con enferme-

dad ulcerosa gastrointestinal activa o una hemorragia gastrointestinal reciente; para una lista completa, v. la ficha técnica), presentó una incidencia de hemorragia gastrointestinal grave similar a la de la warfarina bien controlada. La tasa anual de hemorragia gastrointestinal grave fue del 1,15% con dabigatrán 110 mg dos veces al día, 1,56% con dabigatrán 150 mg dos veces al día, y 1,08% con warfarina bien controlada (INR 2,0-3,0).

40. ¿Cuál es la relación de dabigatrán con la tasa de infartos de miocardio?

En el estudio RE-LY no se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre warfarina bien controlada (0,64%/año) y dabigatrán (0,82%/año con dabigatrán 110 mg dos veces al día [$p = 0,09$ frente a warfarina] y 0,81%/año con dabigatrán 150 mg dos veces al día [$p = 0,12$ frente a warfarina]). Del total de desenlaces adversos que se definen en la variable de beneficio clínico neto de RE-LY (ictus, embolia sistémica, embolia pulmonar, infarto de miocardio, muerte y hemorragia grave), el infarto de miocardio representa únicamente una minoría del total (aprox. 10%).

La incidencia general de infarto de miocardio en RE-LY fue baja y se halló dentro del intervalo de las incidencias descritas en otros ensayos en este ámbito:

- En el estudio ACTIVE W¹⁷, que comparó la warfarina con clopidogrel + ácido acetilsalicílico, la incidencia de infarto de miocardio en el grupo de warfarina también resultó inferior a la del grupo de clopidogrel + ácido acetilsalicílico. Se produjeron 36 episodios (0,86%/año, ácido acetilsalicílico + clopidogrel) frente a 23 episodios (0,55%/año, warfarina).

En conjunto, las incidencias y el perfil fueron muy similares a los de RE-LY.

- Los estudios previos con antiagregantes plaquetarios (o ensayos realizados solo con ácido acetilsalicílico, como p. ej. Active A¹⁸) muestran incidencias de infarto de miocardio (0,7-0,9%/año) comparables a los índices observados con dabigatrán en RE-LY.
- Tres de los cuatro estudios más recientes realizados con warfarina muestran índices similarmente bajos de infarto de miocardio. SPORTIF V¹⁹ muestra un índice de infarto de miocardio con warfarina (1,4%/año) superior a la de cualquier grupo de RE-LY.
- Los estudios con tratamiento antiagregante doble en SPAF (ácido acetilsalicílico + clopidogrel, ACTIVE A & W) muestran incidencias de infarto de miocardio parecidas a las de dabigatrán en RE-LY.

En la población con fibrilación auricular que no recibe tratamiento con un anticoagulante, cabe esperar una tasa de episodios de infarto de miocardio de alrededor del 1,5%. De nuevo, la incidencia real de infarto de miocardio en RE-LY fue numéricamente inferior con la warfarina bien controlada (0,64%/año) que con dabigatrán (0,82%/año con dabigatrán 110 mg dos veces al día [$p = 0,09$ frente a warfarina] y 0,81%/año con dabigatrán 150 mg dos veces al día [$p = 0,12$ frente a la warfarina]). Sin embargo, la incidencia con dabigatrán en RE-LY fue muy inferior a la de los pacientes que no recibieron un anticoagulante. Por tanto, dabigatrán parece prevenir el infarto de miocardio en la población con fibrilación auricular.

PRÁCTICA CLÍNICA CON DABIGATRÁN

41. ¿Qué debo hacer si un paciente necesita someterse a una intervención quirúrgica?

Las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la suspensión temporal de todos los anticoagulantes, y dabigatrán no es una excepción.

En los pacientes con una función renal normal, la retirada de dos dosis (1 día sin tratamiento) de dabigatrán reduce las concentraciones plasmáticas de dabigatrán hasta el 25% aproximadamente de los valores mínimos en estado estacionario, y la retirada de cuatro dosis (2 días sin tratamiento) reduce estas concentraciones hasta el 5-10% de los valores mínimos en estado estacionario.

Operación o técnica diagnóstica invasiva programada: si es posible, dabigatrán se debe retirar al menos 24 horas antes de la intervención quirúrgica o del procedimiento invasivo. En los pacientes con un alto riesgo de hemorragia o sometidos a cirugía mayor, se debe suspender dabigatrán entre 2 y 4 días antes de la operación. El aclaramiento de dabigatrán en los pacientes con insuficiencia renal puede requerir más tiempo. Esto debe considerarse antes de cualquier procedimiento¹⁰.

Operación de urgencia: si se precisa una operación urgente, se debe suspender el tratamiento con dabigatrán. La operación u otra intervención debe retrasarse en la medida de lo

posible hasta que hayan transcurrido como mínimo 12 horas desde la última dosis. Si no se puede retrasar la operación puede haber un aumento del riesgo de hemorragia. Este riesgo debe sopesarse con la urgencia de la intervención.

En los pacientes que presenten hemorragias, la prueba de TTPa puede ser útil para ayudar a determinar un exceso de actividad anticoagulante, a pesar de su escasa sensibilidad. Un TTPa superior a 80 segundos en el punto mínimo (en el momento en que debe administrarse la dosis siguiente) está asociado con un riesgo más elevado de hemorragia.

En el postoperatorio, debe reiniciarse el tratamiento con dabigatrán tan pronto como se consiga la hemostasia completa.

42. ¿Qué pasa si un paciente que toma dabigatrán necesita cardioversión?

Un análisis de subgrupos del estudio RE-LY ha investigado los pacientes que se sometieron a cardioversión durante el estudio. Durante el ensayo se llevaron a cabo un total de 1.257 cardioversiones: 411 (6,83%), 415 (6,83%) y 431 (7,16%) en los grupos de dabigatrán 110 mg dos veces al día, dabigatrán 150 mg dos veces al día y warfarina, respectivamente. Los pacientes fueron tratados sin interrupción con el fármaco del estudio durante como mínimo 3 semanas antes de la cardioversión. El número de pacientes a los que se dio el alta con un ritmo sinusal normal después de la cardioversión resultó similar: alrededor del 90% en todos los grupos. La ecocardiografía transesofágica previa a la cardioversión se llevó a cabo en 144 (35%), 135 (33%) y 76 (18%) de los pacientes de los grupos de dabigatrán 110 mg dos veces al día, dabigatrán 150 mg dos veces al día y warfarina, respectivamente, y en 1 (0,7%), 2 (1,5%) y 1 (1,3%) se detectaron trombos. La incidencia de ictus en los 30 días posteriores a la cardioversión fue escasa y compa-

nable en todos los grupos. La incidencia de acontecimientos no resultó significativamente distinta en los pacientes con ecocardiografía transesofágica y en los pacientes no sometidos a esta prueba antes de la cardioversión²⁰.

En esta evaluación de dabigatrán realizada en pacientes sometidos a cardioversión debido a fibrilación auricular, la incidencia de ictus fue baja en los pacientes tratados con dabigatrán, al igual que en los tratados con warfarina, independientemente de que se dispusiera de orientación con ecocardiografía transesofágica. Dabigatrán es una alternativa viable a la warfarina para la prevención del ictus en la cardioversión. Esto significa que sus pacientes pueden seguir tomando dabigatrán mientras se someten a cardioversión.

43. ¿Cómo puedo medir el efecto anticoagulante antes de una intervención quirúrgica o en situaciones de emergencia?

El perfil farmacodinámico predecible de dabigatrán permite prescindir del control regular de la coagulación. En situaciones en las que se necesite evaluar la actividad anticoagulante de dabigatrán o se quiera comprobar el cumplimiento del tratamiento, se dispone de varias pruebas de coagulación, incluidos el TTPa, el tiempo de coagulación con ecarina y tiempo de trombina (p. ej., por Hemoclot®). El INR se ve menos afectado por dabigatrán y, por tanto, no debe utilizarse para medir el efecto anticoagulante.

Existe una clara correlación entre la concentración plasmática de dabigatrán y el grado del efecto anticoagulante, especialmente con las medidas de TTPa y tiempo de trombina.

La prueba de TTPa está muy difundida y proporciona una indicación aproximada de la intensidad de la anticoagula-

ción lograda con dabigatrán. En los pacientes que sufren una hemorragia o que se prevé que sean sometidos a cirugía, la prueba de TTPa puede ser útil para ayudar a determinar un exceso de actividad anticoagulante, a pesar de su escasa sensibilidad. Un TTPa superior a 80 segundos en el punto mínimo (en el momento en que se debe administrar la dosis siguiente) está asociado con un riesgo más elevado de hemorragia y la intervención prevista debe retrasarse, si es posible.

La prueba de tiempo de trombina Hemoclot® (prueba del inhibidor de trombina Hemoclot®; Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francia) es un método preciso, sensible y robusto adecuado para la valoración cuantitativa de las concentraciones de dabigatrán. En la prueba Hemoclot® existe una relación lineal directa entre la concentración de dabigatrán y el tiempo de coagulación. En situaciones de emergencia, el TTPa y el tiempo de trombina son los métodos cualitativos más eficaces para determinar la presencia o la ausencia de efecto anticoagulante en los pacientes tratados con dabigatrán.

La farmacodinámica de dabigatrán es suficientemente predecible para administrarlo sin precisar un control regular de la coagulación, pero si es necesario comprobar las concentraciones plasmáticas antes de una operación quirúrgica, la prueba Hemoclot® o la medición del TTPa pueden facilitar una valoración del efecto anticoagulante de dabigatrán.

44.

¿Existe un antídoto o algún procedimiento a seguir en caso de sobredosis o anticoagulación excesiva?

La anticoagulación excesiva o la sobredosis con dabigatrán pueden desembocar en complicaciones hemorrágicas. En estos momentos no se dispone de ningún antído-

to específico que contrarreste el efecto farmacodinámico de dabigatrán. Las dosis de dabigatrán superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia. La anticoagulación excesiva puede requerir la retirada de dabigatrán. En caso de complicaciones hemorrágicas, el tratamiento debe suspenderse e investigarse el origen de la hemorragia. Dado que dabigatrán se elimina predominantemente por vía renal, se debe mantener una diuresis adecuada. Se debe iniciar el tratamiento de referencia adecuado, como por ejemplo la hemostasia quirúrgica y la reposición de la volemia, y se puede plantear el uso de sangre completa fresca o plasma congelado fresco. Dada su escasa unión a proteínas, el dabigatrán es dializable, aunque no existe una sustancial experiencia clínica en el uso de la diálisis en este caso. También se puede considerar el uso de concentrados de complejo de protrombina activada, de factor VIIa recombinante o de concentrados de factores de coagulación II, IX o X. Existen algunos datos experimentales que avalan la eficacia de estos fármacos en la anulación del efecto anticoagulante del dabigatrán, pero su utilidad en el ámbito clínico todavía no ha quedado demostrada sistemáticamente. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en los casos en los que exista trombocitopenia o se hayan utilizado antiagregantes plaquetarios de acción prolongada. El tratamiento sintomático debe administrarse de acuerdo con el criterio del médico¹⁶.

45. ¿Cómo se debe tratar a los pacientes que sufran un ictus mientras reciben dabigatrán?

Los pacientes que experimentaron un ictus durante RE-LY recibieron tratamiento según la práctica clínica habitual. Se recomendó la interrupción de la medicación del estudio hasta disponer de los resultados de una to-

mografía computarizada o una resonancia magnética. En el caso del ictus isquémico, se permitió la administración de ácido acetilsalicílico y/o clopidogrel, o ácido acetilsalicílico y dipiridamol de liberación prolongada, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Se permitió continuar la anticoagulación con la medicación del estudio. En el caso del ictus hemorrágico o de la hemorragia intracraneal, se recomendó consultar con un experto en coagulación y con un neurocirujano. En el caso de los pacientes que recibieron warfarina en RE-LY, fue posible revertir la anticoagulación mediante la administración de vitamina K y/o plasma fresco congelado. También se podía considerar el uso de concentrados de complejo de protrombina o factor VIIa recombinante. En el caso de los pacientes que recibieron dabigatrán (no se dispone de un antídoto específico para contrarrestar su actividad antitrombótica), se permitió la administración de plasma fresco congelado, al igual que en los pacientes tratados con warfarina. Dabigatrán no se debe combinar con fibrinolíticos, ya que en RE-LY no se obtuvieron datos que apoyen este uso²².

46. ¿Cómo se debe tratar a los pacientes que experimenten episodios hemorrágicos mientras reciben dabigatrán?

En el caso de que se produzca cualquier episodio hemorrágico grave o potencialmente mortal, es importante tratar a cada paciente de acuerdo con la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Debe interrumpirse el tratamiento e investigar el origen de la hemorragia. Dado que dabigatrán se excreta predominantemente por vía renal, se debe mantener una diuresis adecuada. Las estrategias de apoyo para controlar la hemorragia grave incluyen la administración retardada de la siguiente dosis o la interrupción del tratamiento con dabigatrán,

la compresión mecánica, la hemostasia quirúrgica y la transfusión de productos sanguíneos (concentrado de eritrocitos o plasma fresco congelado). En pacientes con función renal normal, las concentraciones plasmáticas disminuyen con relativa rapidez tras la interrupción del tratamiento. En efecto, en el plazo de 12 horas tras una dosis de 150 mg de dabigatrán, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de dabigatrán son inferiores a 100 ng/ml y el TTPa es de aproximadamente 1,5 veces el valor basal. Sin embargo, si estas medidas no logran controlar la hemorragia, se debe considerar el uso de hemodiálisis.

Dado que dabigatrán es dializable debido a su unión a las proteínas plasmáticas relativamente baja (~35%), la hemodiálisis podría resultar eficaz para acelerar el aclaramiento plasmático de dabigatrán en caso de una hemorragia no controlada, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos de varios estudios apoyan esta teoría, incluido un estudio abierto en el que se administró una única dosis de 50 mg de dabigatrán a seis pacientes con insuficiencia renal en fase terminal sometidos a tratamiento de mantenimiento con hemodiálisis. Este estudio mostró que la fracción media de fármaco eliminado por la diálisis fue del 62% a las 2 horas y del 68% a las 4 horas.

También se puede considerar la administración de fármacos específicos que anulen la anticoagulación, como el factor VII activado recombinante o concentrados de complejo de protrombina, si bien no se ha determinado firmemente su eficacia en pacientes con hemorragia activa.

Se está realizando una evaluación clínica adicional de otras estrategias, tales como la diálisis y el uso de fármacos específicos que anulen la anticoagulación.

47. ¿Cómo se debe tratar a los pacientes que presenten un síndrome coronario agudo mientras reciben dabigatrán?

En el estudio RE-LY, se recomendó la suspensión temporal de la medicación del estudio en los pacientes que desarrollaron un síndrome coronario agudo²². Se podía utilizar ácido acetilsalicílico, clopidogrel e inhibidores de la gluco-proteína IIb/IIIa de acuerdo con la práctica clínica habitual.

En el caso de los pacientes del grupo tratado con warfarina, se recomendó la suspensión temporal de ésta y la administración de heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM), o de otros anticoagulantes. En los pacientes que recibieron dabigatrán, la recomendación fue la suspensión temporal y la administración de heparina no fraccionada o HBPM, ya sea a partir de 12 horas después de la última dosis de dabigatrán o cuando el TTPa era 1,5 veces inferior al límite superior de normalidad (LSN).

El tratamiento con heparina no fraccionada sin una dosis de carga o con HBPM podía iniciarse cuando el TTPa se encontraba en el intervalo comprendido entre 1,2 y 1,5 × LSN. Cuando el TTPa fue > 1,5 × LSN, la prueba se repitió cada 4 horas hasta que el TTPa disminuyó por debajo de 1,5 × LSN y, a continuación, se inició el tratamiento con heparina no fraccionada, HBPM o un anticoagulante alternativo.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN

48. Si dabigatrán no se controla rutinariamente, ¿cómo se puede estar seguro de que los pacientes lo están tomando regularmente y del modo indicado?

La supervisión del cumplimiento no es muy habitual con la mayoría de los medicamentos, y la monitorización de la warfarina se lleva a cabo fundamentalmente por cuestiones de seguridad relacionadas con la anticoagulación fuera del rango terapéutico. Dabigatrán no precisa un control rutinario de su actividad para mantener la anticoagulación en un nivel efectivo pero es importante que el paciente esté concienciado y conozca bien el tratamiento que recibe. Por lo que se debe disponer de material de apoyo para los pacientes que toman dabigatrán. Que al igual que con otros tratamientos solo será efectivo si los pacientes cumplen correctamente el tratamiento.

49. ¿Se puede reducir la adherencia si dabigatrán no se monitoriza?

Es importante que el paciente sea consciente de las implicaciones que tiene para su salud el hecho de no tomar la medicación prescrita o no seguir los consejos que le da el personal sanitario.

Sin embargo, el objetivo de la monitorización regular del grado de anticoagulación no es asegurar la adherencia al tratamiento, sino controlar la eficacia y la seguridad de warfarina o acenocumarol, debido a la gran variabilidad del efecto anticoagulante.

Dabigatrán no precisa de un control rutinario de su actividad para mantener la anticoagulación gracias a su perfil farmacodinámico predecible.

En el estudio RE-LY^{11,12} se evaluó la eficacia y seguridad de dabigatrán en comparación con warfarina en condiciones lo más similares a la práctica clínica, esto es, con monitorización regular del INR del brazo warfarina y sin ningún tipo de monitorización en los brazos de dabigatrán. En el ensayo RE-LY se estudiaron 18.113 pacientes con fibrilación auricular no valvular seguidos durante 2 años en estas condiciones, y los resultados fueron contundentes: la administración de dabigatrán, en dosis de 150 mg dos veces al día, en ausencia de monitorización, fue más eficaz que la warfarina monitorizada regularmente.

Para conseguir el efecto anticoagulante óptimo y un buen perfil de seguridad, es importante que el paciente tome dabigatrán regularmente: las dos dosis diarias, aproximadamente a intervalos de 12 horas.

50. ¿La administración de dabigatrán dos veces al día puede resultar ventajosa en un tratamiento crónico?

En la administración crónica de un anticoagulante es importante un balance beneficio-riesgo favorable, es decir, que la reducción de ictus conseguida no se vea superada por un excesivo riesgo hemorrágico.

Administrando dabigatrán dos veces al día se consigue un efecto anticoagulante homogéneo, sin grandes oscilaciones plasmáticas, lo que resulta clave para obtener el mejor balance beneficio-riesgo, tal y como ha quedado demostrado en el estudio RE-LY.

Otras ventajas adicionales de administrar dabigatrán dos veces al día son:

- En las situaciones en las que sea necesario suspender el tratamiento anticoagulante (p. ej., cirugía, extracción dental, emergencia), el efecto se revierte rápidamente.
- En los pacientes que olviden una toma, el efecto anticoagulante sería menor sólo durante 12 horas, lo que es menos peligroso que olvidarse una toma de un fármaco con una posología de una toma diaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prevención del ictus en la Fibrilación auricular. Sociedad española de cardiología. Tolosana JM, capítulo 1: Fibrilación auricular: aspectos epidemiológicos y etiológicos.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8):983-88.
3. Camm AJ et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(12):e1-e83.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guidelines in atrial fibrillation 2006(CG36). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG36>.
5. Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
6. Gage BF et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.

7. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
8. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523-32.
9. Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:431-40.
10. Pradaxa®. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Agosto de 2011. Disponible en: www.ema.europa.eu.
11. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (the RE-LY trial). *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
12. Connolly S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-6.
13. PRADAXA® Label. Food and Drug Administration. Abril 2011. Disponible en: www.fda.gov/Drugs.
14. Liesenfeld KH et al. Effects on the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62:527-37.
15. Stangier J et al. Effect of food and pantoprazole on the bioavailability of the direct thrombin inhibitor dabigatran in healthy subjects. *Haemostasis.* 2005;3(suppl 1):Abstract 1809.

16. Stainger J et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005;45:555-63.

17. Healey JS et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008;39:1482-6.

18. Boysen G. ACTIVE A: balancing the benefits and risks of clopidogrel and aspirin. *Lancet Neurol* 2009;8:507-8.

19. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003;146:431-8.

20. Nagarakanti R et al. Dabigatran Versus Warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing Cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6.

21. Van Ryn J et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103(6):1116-27.

22. Protocolo de actuación en el ESTUDIO RE-LY. Data on file. Boehringer Ingelheim 2005.



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: • Pradaxa 110 mg cápsulas duras. • Pradaxa 150 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** • Pradaxa 110 mg: Cada cápsula

dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato). Excipientes: Cada cápsula dura contiene 3 microgramos de amarillo anaranjado (E110). • Pradaxa 150 mg: Cada cápsula dura contiene 150 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato). Excipientes: Cada cápsula dura contiene 4 microgramos de amarillo anaranjado (E110). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA farmacéutica:** • Pradaxa 110 mg: Cápsula dura. Cápsulas impresas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 1, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R110". • Pradaxa 150 mg: Cápsula dura. Cápsulas impresas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 0, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R150". **4. Datos clínicos:**

4.1 Indicaciones terapéuticas: • Pradaxa 110 mg: Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos. • Pradaxa 150 mg: Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: • Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos. • Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%. • Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA). • Edad \geq 75 años. • Edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión. **4.2 Posología y forma de administración:** • Pradaxa 110 mg cápsulas duras. • Pradaxa 150 mg cápsulas duras. **PREVENCIÓN DEL ICTUS Y DE LA EMBOLIA SISTÉMICA EN PACIENTES ADULTOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR, CON UNO O MÁS FACTORES DE RIESGO.** la dosis recomendada de Pradaxa es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo. En caso de intolerancia al dabigatrán, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. Pacientes de edad avanzada. los pacientes entre 75-80 años deben tratarse con una dosis diaria de 300 mg, tomados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio del médico, se puede considerar individualmente una dosis de 220 mg administrada en 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico es bajo y el riesgo de hemorragia es alto (ver sección 4.4). los pacientes de 80 años de edad o más deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población. Pacientes con riesgo de hemorragia: los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de hemorragia o anemia). Se debe ajustar la dosis, a criterio del médico, tras la evaluación del beneficio y el riesgo potenciales para cada paciente a título individual. una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con un riesgo alto de hemorragia, se recomienda una dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando aparezca una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento. Para sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal, se puede considerar la dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (ver sección 4.4). Insuficiencia renal: El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (ACr) < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50- \leq 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30- \leq 50 ml/min) la dosis recomendada de Pradaxa es también de 300 mg tomados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados

en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica. Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores potentes de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo. No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con amiodarona o quinidina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2). En pacientes que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y verapamilo deben tomarse a la vez. **Peso:** En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal <50 kg (ver sección 4.4). **Sexo:** En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática:** los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas 2 veces el límite superior de la normalidad (ISN) se excluyeron del estudio que investigaba la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). **Cambio del tratamiento:** Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral. Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5). **Anticoagulantes parenterales a Pradaxa.** dabigatrán etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5). **Tratamiento con Pradaxa a antagonistas de la vitamina K (AVK).** Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma: $ACr \geq 50$ ml/min, iniciar AVK 3 días antes de suspender dabigatrán etexilato. $ACr \geq 30$ -< 50 ml/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender dabigatrán etexilato. AVK a Pradaxa: los AVK deben suspenderse. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el ratio Internacional Normalizado (INR) sea < 2,0. **Cardioversión:** los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos. **Población pediátrica:** Pradaxa no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular no valvular. Pradaxa no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **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. **Forma de administración:** las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos. debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6). • Pradaxa 110 mg cápsulas duras. **POSOLÓGIA: PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV):** **Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada:** la dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total. **Pacientes tras una artroplastia de cadera programada:** la dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total. 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. **Insuficiencia renal:** El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (ACr) < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), la experiencia clínica es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1). **Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores potentes de la glicoproteína-P(gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo.** Debe reducirse la dosis a 150 mg una vez al día, tomados

en 2 cápsulas de 75 mg de Pradaxa en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez. En pacientes con insuficiencia renal y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.4 y 4.5). **Pacientes de edad avanzada:** la experiencia clínica en pacientes de edad avanzada (> 75 años) es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. la dosis recomendada es 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1). **Insuficiencia hepática:** los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (ISN) se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del tEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). **Peso:** En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4). **Sexo:** En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2). **Cambio del tratamiento:** tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral. Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5). Anticoagulantes parenterales a Pradaxa: Dabigatrán etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5). **Población pediátrica:** Pradaxa no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla. Pradaxa no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **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. **4.3 Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes • Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) • Hemorragia activa clínicamente significativa • Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia • Alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia • Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia • Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Insuficiencia hepática:** Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas así como también del estudio que investigaba la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población. **Riesgo hemorrágico:** Como con todos los anticoagulantes, dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán. 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. Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ACr), una edad ≥ 75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores potentes de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos de dabigatrán más altos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2). El dabigatrán se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave, que fueron estadísticamente significativos para 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día. Este mayor riesgo fue observado en las personas de edad avanzada (≥ 75 años). El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico, que requieren tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) o bloqueadores de histamina 2 (H₂), incrementan el riesgo de sangrado gas-

Tabla 1

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p>Principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P <p>Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	<ul style="list-style-type: none"> • AAS • AINES • Clopidogrel
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa • Hemorragia gastrointestinal reciente • Biopsia reciente o trauma mayor • Hemorragia intracraneal (HIC) reciente • Cirugía cerebral, espinal u oftálmica • Endocarditis bacteriana

Tabla 2

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

trointestinal. En estos pacientes, se debe considerar una dosis de 220 mg de dabigatrán administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver sección 4.2). Se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal. Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver sección 5.1). La Tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. La medición de la anticoagulación debida al dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una elevada exposición excesiva al dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) es un test ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. En pacientes con sangrado o con riesgo de sangrado, el TTPA puede ser de utilidad para ayudar a determinar un exceso de actividad anticoagulante. Sin embargo, el TTPA posee una sensibilidad limitada y no es adecuado para la cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Los

valores altos del TTPA deben interpretarse con precaución. Si es necesario, deben emplearse tests cuantitativos más sensibles tales como el tiempo de trombina diluida (TTd) (ver sección 5.1). Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben discontinuar el tratamiento con Pradaxa (ver sección 4.3). En pacientes <50 kg los datos disponibles son limitados (ver sección 5.2). Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver sección 4.9). Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Pradaxa o deben ser administrados con precaución (ver sección 4.5). **Interacción con inductores de la gp-P:** Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2). **Cirugía e intervenciones:** Los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la discontinuación temporal de dabigatrán etexilato. Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y una monitorización anticoagulante está justificada. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada. **Fase preoperatoria:** La Tabla 2 resume las pautas de discontinuación antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos. Si es necesaria una intervención aguda, se debe discontinuar temporalmente el tratamiento con dabigatrán. La cirugía/ intervención se deberá retrasar, si es posible, hasta al menos 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. **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. **Pacientes post-quirúrgicos con mayor riesgo de sangrado:** Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1). Reanudar el tratamiento cuando se alcance una hemostasia completa. **Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos:** Los datos de eficacia y seguridad de dabigatrán disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución. **Cirugía de fractura de cadera:** No se dispone de datos sobre el uso de Pradaxa en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes. **Infarto de miocardio:** En el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1), el índice global de infarto de miocardio (IM) fue de 0,82, 0,81 y 0,64 %/año para 110 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día, 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día y warfarina, respectivamente, un aumento numérico del riesgo relativo para dabigatrán de un 29 % y un 27 % en comparación con warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes ≥ 65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda < 40 % y pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en pacientes que tomaban concomitantemente AAS y clopidogrel o clopidogrel solo. **Colorantes:** Las cápsulas duras de Pradaxa contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios:** Los siguientes tratamientos no han sido estudiados y pueden aumentar el riesgo de hemorragia cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: HNF, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos

trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, dextrano, sulfpirazona, rivaroxaban y antagonistas de la vitamina K (ver sección 4.4). La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver secciones 4.2 y 4.4). Clopidogrel: En un estudio de fase I en hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4). AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4). De los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1) se observó que la medicación concomitante de AAS o clopidogrel con dabigatrán etexilato a dosis de 110 mg o 150 mg dos veces al día puede aumentar el riesgo de sangrado grave (ver sección 4.4). El índice más alto de episodios de sangrado por medicación concomitante con AAS o clopidogrel también se observó para warfarina. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINES con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia (ver sección 4.4). HBPM: No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pre-tratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pre-tratamiento con enoxaparina. Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán: El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán. Interacciones con transportadores: Inhibidores de la gp-P: El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores potentes de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol y claritromicina) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1). El ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol y el tacrolimus están contraindicados (ver sección 4.3). Se debe tener precaución con otros inhibidores potentes de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) (ver secciones 4.2 y 4.4). Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} del dabigatrán en un 138 % y 135 %, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg, y en un 153 % y 149 %, respectivamente, tras dosis múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no

se vieron afectados por el ketoconazol (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver sección 4.3). Amiodarona: Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron en un 60 % y 50 % respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4). La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, si reciben dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4). La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, si reciben dabigatrán etexilato y quinidina de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4). La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 180 % y del AUC en un 150 %). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} en un 90 % y del AUC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} en un 60 % y del AUC en un 50%). Por lo tanto, cuando se administra simultáneamente dabigatrán con verapamilo se requiere un control clínico exhaustivo (en busca de signos de sangrado y anemia). En pacientes con función renal normal tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, que reciben dabigatrán etexilato y verapamilo de forma concomitante, la dosis de Pradaxa debe reducirse a 150 mg tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg. En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.2 y 4.4). En pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados para la prevención del ictus y la ES que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, debe reducirse la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 10 % y del AUC en un 20 %). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho (ver sección 4.4). Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19 % en el AUC y del 15 % en la C_{max} sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente pero a partir de resultados in vitro se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol: Itraconazol, tacrolimus y ciclosporina, los

cuales están contraindicados (ver sección 4.3). No se dispone de resultados de ensayos clínicos o in vitro para posaconazol, el cual no se recomienda para tratamiento concomitante con Pradaxa. Se dispone de datos clínicos insuficientes en relación con la coadministración de Pradaxa y dronedarona y no se recomienda su coadministración (ver sección 4.4). **Inductores de la gp-P:** Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se debe evitar (ver secciones 4.4 y 5.2). **Rifampicina:** La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65.5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad. **Otros fármacos que afectan la gp-P:** Los inhibidores de la proteasa, incluyendo ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa. **Substrato de la gp-P:** Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán. **pH gástrico:** Pantoprazol: al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Pradaxa. **Ranitidina:** la administración de ranitidina conjuntamente con Pradaxa no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No existen datos suficientes sobre la utilización de Pradaxa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Pradaxa no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. **Lactancia:** No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Pradaxa. **Fertilidad:** No hay datos disponibles en humanos. En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** Un total de 10.084 pacientes fueron tratados en 4 ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, con al menos una dosis del medicamento. De ellos, 5.419 fueron tratados con 150 mg ó 220 mg diarios de Pradaxa, mientras que 389 recibieron dosis inferiores a 150 mg diarios y 1.168 recibieron dosis superiores a 220 mg diarios. En el estudio pivotal para investigar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12.091 pacientes fueron aleatorizados a recibir dabigatrán etexilato. De ellos, 6.059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5.983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día. En total, sobre un 9 % de los pacientes tratados para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo hasta 42 días) y 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) experimentaron

reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 14 % de pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla, y un 16,5 % en pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica. Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas dos indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases de la Clasificación por Órganos y Sistemas, en las tablas 4 y 5 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. **Reacciones adversas:** La Tabla 3 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios de prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla y del programa de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular clasificadas según la Clasificación por Órganos y Sistemas 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). **Prevención del TEV: Sangrado:** La tabla 4 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron episodios de sangrado durante el período de tratamiento de prevención del TEV en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis. La definición de episodios de sangrado mayor en los estudios RE-NOV ATE y RE-MOD EL fue la siguiente: • Sangrado mortal. • Sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y asociado a un descenso en la hemoglobina ≥ 20 g/l (correspondiente con 1,24 mmol/l) por encima de lo esperado. • Sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y que requiere una transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de eritrocitos o sangre total por encima de lo esperado. • Sangrado retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal sintomático. • Sangrado que requiera el cese del tratamiento. • Sangrado que requiera una reintervención. Se requirió una prueba objetiva para un sangrado retroperitoneal (ultrasonidos o escáner de Tomografía Computerizada (TC)) y para un sangrado intracraneal e intraespinal (escáner TC o Resonancia Magnética Nuclear). **Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo. Sangrado:** La tabla 5 muestra los episodios de sangrado divididos en sangrado mayor y cualquier sangrado, en el estudio pivotal para evaluar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. Se definió como sangrado mayor si cumplía uno o más de los siguientes criterios: • Sangrado asociado a una reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 20 g/l o que conduce a una transfusión de al menos 2 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos. • Sangrado sintomático en un área u órgano críticos: intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intra-articular o sangrado pericardial. Los sangrados mayores se clasificaron como críticos si cumplían uno o más de los siguientes criterios: sangrado mortal, sangrado intracraneal sintomático, reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 50 g/l, transfusión de al menos 4 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos, sangrado asociado a hipotensión que requiera el uso de agentes inotrópicos por vía intravenosa, sangrado que precise intervención quirúrgica. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día o a 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con warfarina [$p < 0.05$]. Ambas dosis de dabigatrán etexilato tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mayores significativamente más bajo en comparación con warfarina (cociente de riesgos 0,80 [$p=0,0026$]). Los sujetos aleatorizados a recibir 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrado GI significativamente más alto en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,47 [$p=0,0008$]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años. El beneficio clínico de dabigatrán, en relación con la prevención del ictus y de la embolia sistémica y el riesgo menor de HIC en comparación con warfarina, se preserva a lo largo de todos los subgrupos individuales, p. ej. insuficiencia renal, edad, uso de medicación con-

Tabla 3

	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	
Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día
Número de pacientes tratados	2.737	2.682	5.983	6.059
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Disminución de hemoglobina	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trombocitopenia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Disminución de hematocrito	Poco frecuente	Poco frecuente	Rara	Rara
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Exantema	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Urticaria	Rara	Rara	Rara	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso				
Hemorragia intracraneal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos vasculares				
Hematoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente	Poco frecuente	–	–
Hemorragia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	–	–	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Diarrea	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Náusea	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente

Tabla 3

	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	
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente	Poco frecuente	Rara	Rara
Incremento de las transaminasas	Poco frecuente	Poco frecuente	–	–
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Poco frecuente	Rara	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Hemorragia de la piel	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Hemartrosis	Poco frecuente	Poco frecuente	Rara	Rara
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia genitourinaria	–	–	Poco frecuente	Frecuente
Hematuria	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente

Tabla 3

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

comitante como agentes antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que ciertos subgrupos de pacientes tienen un riesgo más alto de sangrado mayor cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado para dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato. *Infarto de miocardio:* En el estudio RE-LY, en comparación con warfarina, el índice anual de infarto de miocardio para dabigatrán etexilato aumentó de 0,64 % (warfarina) a 0,82 % (dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día)/ 0,81 % (dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día) (ver sección 5.1). **4.9 Sobredosis:** Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia. En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). Una prueba de TTd calibrada y

Tabla 4

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

Tabla 5

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Sangrado mayor	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Sangrado intracraneal	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Sangrado GI	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Sangrado mortal	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Sangrado menor	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Cualquier sangrado	1.754 (14,74 %)	1.993 (16,56 %)	2.166 (18,37 %)

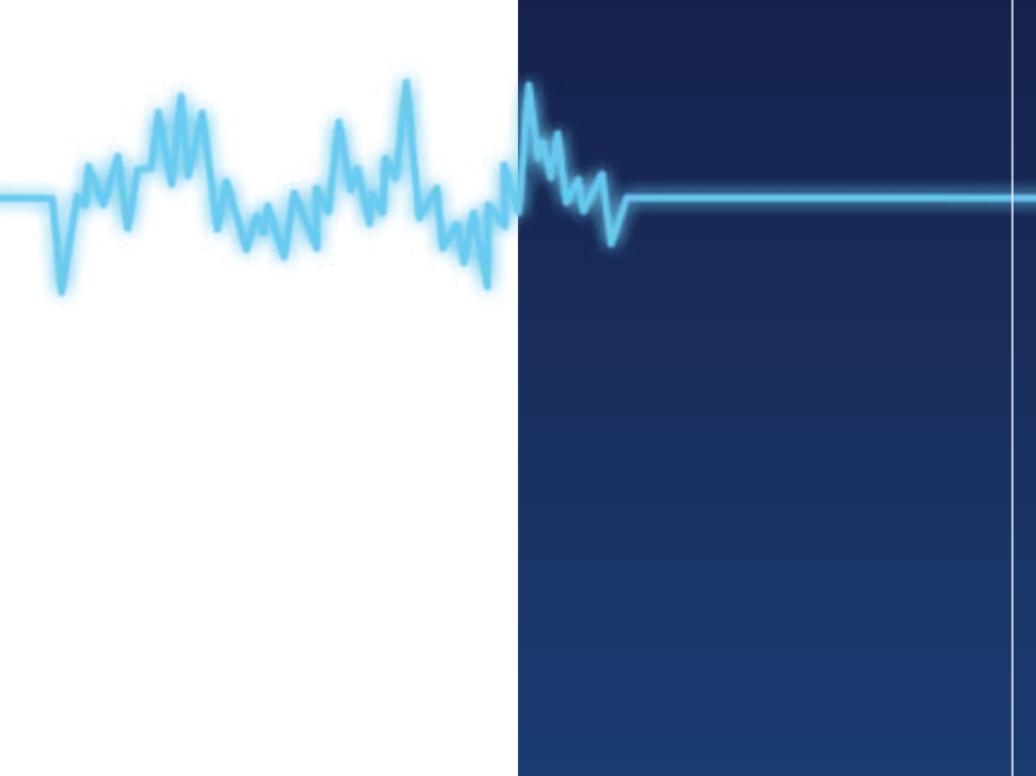
cuantitativa o mediciones repetidas de TTD permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis. Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. No existe ningún antídoto específico para dabigatrán. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. A criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo. 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. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes: Contenido de la cápsula:

• Ácido tartárico • Goma arábiga • Hipromelosa • Dimeticona 350 • Talco • Hidroxipropilcelulosa. Cubierta de la cápsula: • Carragenina • Cloruro de potasio • Dióxido de titanio • Carmín de índigo (E 132) • Amarillo anaranjado (E 110) • Hipromelosa • Agua purificada. Tinta de impresión negra: • Goma laca (Shellac) • Alcohol n-butílico • Alcohol isopropílico • Alcohol desnaturalizado industrial • Óxido de hierro negro (E 172) • Agua purificada • Propilenglicol. **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** Blisters y frasco: 2 años. Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse en los 30 días siguientes. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Blisters: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Frasco: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Envases de cartón que contienen 1, 3 ó 6 tiras de blíster (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) y un envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) en blisters unidos de aluminio perforados. El blíster consiste en una cubierta de aluminio recubierta con copolímero acrílico de cloruro de polivinilo-acetato de polivinilo (PVCAC acrilato) en contacto con el producto y una lámina de aluminio

inferior con policloruro de vinilo (PVC) en contacto con el producto. Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster: • Extraiga las cápsulas duras desprendiendo la lámina posterior del blíster. • No presione las cápsulas duras a través de la lámina del blíster. • No desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula dura sea necesaria. Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco: • Presionar y girar para abrir. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** • Pradaxa 110 mg: EU/1/08/442/005 - EU/1/08/442/006 - EU/1/08/442/007 - EU/1/08/442/008 - EU/1/08/442/014 • Pradaxa 150 mg: EU/1/08/442/009 - EU/1/08/442/010 - EU/1/08/442/011 - EU/1/08/442/012 - EU/1/08/442/013. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 18 de marzo de 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 1 de agosto de 2011. PVP IVA: Pradaxa 110 mg/10 cápsulas duras 16,39 €; PVP IVA: Pradaxa 110 mg/30 cápsulas duras 49,17 €; PVP IVA: Pradaxa 110 mg/60 cápsulas duras 98,35 €. PVP IVA: Pradaxa 150mg/60 cápsulas duras 98,35 €. Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida. "Cupón Precinto Diferenciado (con Visado de Inspección)." La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>





 **Pradaxa**[®]
dabigatran etexilato

Transforming anticoagulation

 **Boehringer
Ingelheim**

Para más información visite
www.pradaxa.es

DAB266