Boehringer Ingelheim

Pradaxa®

Indicaciones y posología

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

Pradaxa® dabigatran etexilate

▼ Praxbind® idarucizumab

Closing the Circle

FANV

TVP Y EP

CIRUGÍA

MANEJO PRADAXA

REVERSIÓN

Pradaxa® dabigatran etexilate

Boehringer Ingelheim

¿Cómo valorar al paciente?[1]

Escala CHA_2DS_2-VASc

LETRA	FACTOR DE RIESGO	PUNTOS
C	Insuficiencia cardiaca congestiva / Disfunción del VI	1
H	Hipertensión arterial	1
A_2	Edad ≥75 años	2
D	Diabetes mellitus	1
S_2	Antecedentes de ictus, AIT o tromboembolismo	2
V	Enfermedad vascular (antecedentes de IM, EVP o aterosclerosis aórtica)	1
A	Edad de 65 a 74 años	1
Sc	Sexo: Mujer	1
	Puntuación máxima	**9**

Considerando los valores de la ESCALA CHA2 DS2 -VASc:

0. BAJO: No tratamiento o tratamiento antiagregante.
1. MODERADO: Indicación de antiagregación o anticoagulación oral.
2 ó más. MODERADO/ALTO: Indicación de anticoagulación oral.

Escala HAS-BLED

LETRA	CONDICIÓN	PUNTOS
H	Hipertensión	1
A	Función renal anómala y función hepática anormal (un punto cada uno)	1 o 2
S	ACV	1
B	Hemorragia	1
L	INR lábil (inestable/elevado o menos del 60% del tiempo en rango terapéutico)	1
E	Edad superior a 65 años	1
D	Drogas o alcoholismo (un punto cada uno)	1 o 2
	Puntuación máxima	**9**
	El riesgo hemorrágico no contraindica la ACO[2]	

Considerando los valores de la ESCALA HAS-BLED:

0. BAJO RIESGO DE HEMORRAGIA
1-2. RIESGO INTERMEDIO
3 ó más. ALTO RIESGO DE HEMORRAGIA

Pradaxa® en fibrilación auricular no valvular (FANV)[3]

Indicaciones

Prevención del ictus y embolia sistémica en adultos con FANV con ≥1 factores de riesgo#.

#Ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; insuficiencia cardíaca (≥ Clase II escala NYHA); diabetes mellitus o hipertensión.

Dosis

< 80 años

Pradaxa®
150 mg
2 veces al día

≥ 80 años
y/o toma Verapamilo

Pradaxa®
110 mg
2 veces al día

Considerar PRADAXA 110 mg en pacientes con elevado riesgo de sangrado:

- Pacientes entre **75-80 años**
- Pacientes con **gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico**
- Pacientes con **insuficiencia renal moderada** (ACr) 30-50 mi/min
- Otros pacientes con mayor **riesgo de hemorragia**

Prevención del ictus en fibrilación auricular no valvular[3]

Tras intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular

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

Ablación con catéter para fibrilación auricular

Puede realizarse la ablación con catéter en pacientes que estén recibiendo tratamiento con Pradaxa® 150 mg dos veces al día. **No es necesario interrumpir el tratamiento con Pradaxa®**.

Cardioversión

Los pacientes **pueden continuar con Pradaxa®** mientras están siendo cardiovertidos.

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Pradaxa® en trombosis venosa profunda (TVP)# y embolia pulmonar (EP)[3]

Indicaciones

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

Dosis

< 80 años

Pradaxa®
150 mg
2 veces al día

≥ 80 años
y/o toma Verapamilo

Pradaxa®
110 mg
2 veces al día

Considerar PRADAXA 110 mg en pacientes con elevado riesgo de sangrado*:

- Pacientes entre **75-80 años**
- Pacientes con **gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico**
- Pacientes con **insuficiencia renal moderada** (ACr) 30-50 mi/min
- Otros pacientes con mayor **riesgo de hemorragia**

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Administración

El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adulto está excluido del SNS.

* Para TVP/EP, la recomendación de utilizar 220 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico.

Pradaxa® en cirugía programada[3#]

Indicaciones

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en adultos sometidos a cirugías de reemplazo total de rodilla o cadera, ambas programadas.

Dosis estándar

Dosis baja

Pacientes…

con **insuficiencia renal moderada**
Aclaramiento de creatinina (ACr) 30-50 mi/min

que reciben **verapamilo, amiodarona o quinidina** de forma concomitante

de **75 años de edad o mayores**

Resumen de directrices de discontinuación previa a procedimientos o cirugía invasivos			
Función renal (CrCL en mL/min)	Vida media estimada (horas)	Discontinuación de dabigatrán previo a la cirugía	
		Alto riesgo sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	-13	2 días antes	24 horas antes
50-79	-15	2-3 días antes	1-2 días antes
30-49	-18	4 días antes	> 48 h

Administración dosis estándar

Día de cirugía

Pradaxa®
110 mg
Una cápsula
1- 4 horas tras la cirugía

Resto del tratamiento

Pradaxa®
220 mg
2 cápsulas de 110 mg
(toma única)

Administración dosis baja

Día de cirugía

Pradaxa®
75 mg
Una cápsula
1- 4 horas tras la cirugía

Resto del tratamiento

Pradaxa®
150 mg
2 cápsulas de 75 mg
(toma única)

¿Cómo cambiar el tratamiento de AVK a dabigatrán?[3]

Sustitución

Suspender el AVK y administrar Pradaxa® cuando el nivel de INR sea inferior a 2,0.

AVK — Tratamiento con AVK

~~AVK~~ — Suspensión del tratamiento con AVK

INR<2,0 — Cuando INR inferior a 2,0 Iniciar tratamiento con Pradaxa®

Pradaxa® dabigatran etexilate

¿Cómo administrar Pradaxa®?[3]

Vía oral

Con o sin alimentos

Tragar la cápsula entera
Con un vaso de agua para facilitar la liberación en el estómago.

No abrir la cápsula
Indicar al paciente que puede aumentar el riesgo de hemorragia.

¿Qué hacer si se olvida una dosis?[3]

Se puede tomar una dosis olvidada **hasta 6 horas antes de la próxima dosis** programada. **Pero si faltan menos de 6 horas** para la próxima dosis, se debe **omitir la dosis olvidada**.

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

Praxbind®
Agente de reversión inmediato[4]

Idarucizumab

Agente específico para la reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán de forma inmediata

Indicaciones

- Hemorragias potencialmente mortales o no controladas.
- Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.

Dosis estándar

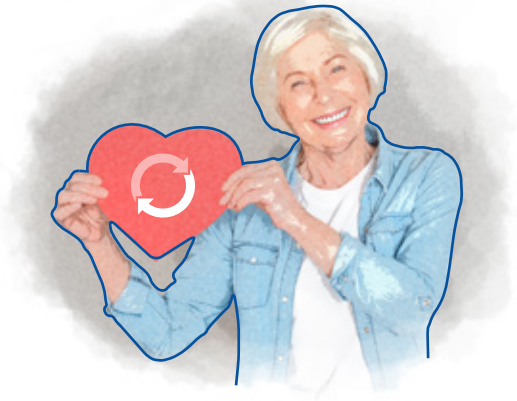
No es necesario reconstituir

Cada vial de 50 mL contiene 2,5 g de idarucizumab

Pradaxa® es el único ACOD con agente reversor comercializado en España[4,5]

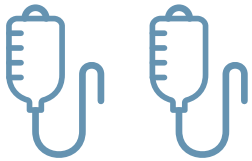
Praxbind® idarucizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento



Formas de administración recomendas

2,5 g + 2,5 g



2 infusiones intravenosas consecutivas de 5-10 minutoscada una.

2,5 g + 2,5 g

2 inyecciones en bolo separadas.

Reiniciar tratamiento con Pradaxa®

Reiniciar tratamiento con Pradaxa®

Depués de 24 horas de la administración de Praxbind®, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada, puede reiniciarse el tratamiento con Pradaxa®.

Referencias

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guías ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Rev Esp Cardiol 2017;70(1):43.e1-e84.

2. Friberg L et al. Circulation. 2012 May 15;125(19):2298-3072

3. Ficha Técnica de Pradaxa®

4. Ficha Técnica de Praxbind®

5. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal Full Cohort Analysis. N Engl J Med. 2017; 377:431-41.

6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361(12):1139-51.

7. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2017;377(16)1513.

Pradaxa® dabigatran etexilate ▼Praxbind® idarucizumab

Closing the Circle

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

10 años acompañando a tus pacientes en las distintas situaciones que puedan vivir[4-7]

Indicado en pacientes con ACr≥30[3]

Único ACOD con agente reversor comercializado en España[4,5]

Boehringer Ingelheim

Amplía la información en anticoagulante.es

DAB1384.04.2020

Pradaxa® dabigatran etexilate 75 mg

Ficha técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Pradaxa 75 mg cápsulas duras. // **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. // **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura. Cápsulas con la tapa opaca de color blanco y el cuerpo opaco de color blanco, de tamaño 2, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R75". // **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. ***Prevención primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica.*** Las dosis recomendadas de Pradaxa y la duración del tratamiento para la prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica se muestran en la tabla 1. En ambos casos, si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día. *Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con Pradaxa.* En todos los pacientes y especialmente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), ya que en este grupo de edad puede ser frecuente la insuficiencia renal: • Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). • También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos). El método que se debe utilizar para estimar la función renal (ACr en ml/min) es el método de Cockcroft-Gault. *Dosis olvidada.* Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de Pradaxa a la misma hora del día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas. *Interrupción del tratamiento con Pradaxa.* El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8). *Cambio del tratamiento.* Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral: Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5). / Anticoagulantes parenterales a Pradaxa: Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos [p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)] (ver sección 4.5). *Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.* El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), se recomienda una reducción de la dosis (ver tabla 1 anterior y secciones 4.4 y 5.1). *Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo.* Debe reducirse la dosis tal como se indica en la tabla 1 (ver también secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez. En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.4 y 4.5). *Pacientes de edad avanzada.* Para los pacientes de edad avanzada > 75 años, se recomienda una reducción de la dosis (ver tabla 1 anterior y secciones 4.4 y 5.1). *Peso.* En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4). *Sexo.* El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2). *Población pediátrica.* El uso de Pradaxa en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla no es relevante. Forma de administración. Pradaxa se administra por vía oral. Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6). **4.3. Contraindicaciones**. • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min). • Hemorragia activa clínicamente significativa. • Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores. • Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.5). • Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. • Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5). • Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo hemorrágico. Pradaxa debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con Pradaxa. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado. *Factores de riesgo.* La tabla 2 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados (ver sección 5.2). *Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico.* Para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas, ver también sección 4.9. *Evaluación beneficio-riesgo.* La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Pradaxa únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado. *Monitorización clínica estrecha.* Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 2). Se debe tener especial precaución al administrar Pradaxa simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.5). Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado en pacientes tratados de forma concomitante con AINE (ver sección 4.5). *Interrupción del tratamiento con Pradaxa.* Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con Pradaxa (ver también sección 4.3). Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia y puede considerarse el uso del agente de reversión específico Praxbind (idarucizumab) (ver sección 4.9 Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas). *Reducción de la dosis.* Se recomienda una reducción de la dosis tal como se indica en la sección 4.2. *Uso de inhibidores de la bomba de protones.* Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI. *Parámetros analíticos de la coagulación.* Aunque, en general, Pradaxa no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la

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

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

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

TABLA 2. Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	**Principales:** • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Inhibidores potentes de la gp-P (ver secciones 4.3 y 4.5) • Medicación concomitante con inhibidores de leves o moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor, ver sección 4.5) **Secundarios:** • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel • AINES • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/procesos con riesgos hemorrágicos especiales	• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

TABLA 3. Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia

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

anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para detectar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1). La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. La tabla 3 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1). *Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo.* Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo si el paciente presenta un TTd, TCE o TTPa que no excedan el límite superior de la normalidad (LSN), de acuerdo con el intervalo de referencia local. *Cirugía e intervenciones.* Los pacientes tratados con Pradaxa que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de Pradaxa. Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada. *Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.* Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con Pradaxa. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) de Pradaxa. La terapia de reversión de dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con Pradaxa se puede reiniciar 24 horas después de la administración de Praxbind (idarucizumab), si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada. *Cirugía o intervenciones subagudas.* Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con Pradaxa. La cirugía/intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención. *Cirugía programada*. Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con Pradaxa al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir Pradaxa 2-4 días antes de la cirugía. La tabla 4 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos. *Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar*. Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa. El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de Pradaxa. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural. *Fase postoperatoria.* Pradaxa se debe reanudar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y que se haya establecido una hemostasia adecuada. Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1). Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos. Los datos de eficacia y seguridad de Pradaxa disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución. Cirugía de fractura de cadera. No se dispone de datos sobre el uso de Pradaxa en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes. Insuficiencia hepática. Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3). Interacción con inductores de la gp-P. Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2).

TABLA 4. Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

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

TABLA 5. Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P	
Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)	
Ketoconazol	Ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{máx}$ de dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.
Dronedarona	Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la C_{max} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	De acuerdo a los resultados *in vitro*, puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol.
Glecaprevir/ pibrentasvir	Se ha demostrado que el uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición al dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.
No se recomienda el uso concomitante	
Tacrolimus	Se ha observado que, *in vitro*, tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otros sustratos de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.
Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)	
Verapamilo	Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la $C_{máx}$ y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4). La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la $C_{máx}$ de 2,8 veces y del AUC de 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la $C_{máx}$ de 1,9 veces y del AUC de 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la $C_{máx}$ de 1,6 veces y del AUC de 1,5 veces). No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la $C_{máx}$ de 1,1 veces y del AUC de 1,2 veces). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.
Amiodarona	Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la $C_{máx}$ de dabigatrán aumentaron en 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4).
Quinidina	Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).
Claritromicina	Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento de 1,19 veces en el AUC y de 1,15 veces en la $C_{máx}$.
Ticagrelor	Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la $C_{máx}$ de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente. La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga. La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.

(Continúa)

(Continuación)

Inhibidores de la gp-P	
Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)	
Posaconazol	Posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando Pradaxa se administra simultáneamente con posaconazol.
No se recomienda el uso concomitante	
Tacrolimus	Se ha observado que, *in vitro,* tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otros sustratos de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.
Inductores de la gp-P	
Debe evitarse el uso concomitante	
Por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoína	Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia el día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.
Inhibidores de la proteasa como ritonavir	
No se recomienda el uso concomitante	
Por ejemplo, ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa.
Sustrato de la gp-P	
Digoxina	En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

TABLA 6. Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

AINE	Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monotratamientos. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).
AAS	La coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico. No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como dabigatrán etexilato en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones con transportadores. El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 5) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de la gp-P. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1). Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios. No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona (ver sección 4.4). La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido o durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.3). Otras interacciones. Ver tabla 7. Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán. Dabigatrán etexilato y dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con Pradaxa. Embarazo. No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Pradaxa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Pradaxa no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Lactancia. No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Pradaxa. Fertilidad. No hay datos disponibles en humanos. En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**. La influencia de Pradaxa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas**. Resumen del perfil de seguridad. En ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, 6.684 pacientes fueron tratados con 150 mg o 220 mg diarios de Pradaxa. Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en aproximadamente un 14 % de pacientes; la frecuencia de sangrados mayores (incluyendo sangrado en el lugar de la herida) es menor del 2 %. Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es rara, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. Tabla de reacciones adversas. La tabla 8 muestra las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Reacciones de sangrado*. Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de Pradaxa puede asociarse a un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y la intensidad (incluido un desenlace mortal) varían en función de la localización y del grado o extensión del sangrado y/o anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej., gastrointestinal, genitourinaria) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Pradaxa en comparación con el tratamiento con AVK. Por tanto, además de una monitorización clínica adecuada, es útil realizar análisis clínicos de hemoglobina/hematocrito para detectar un sangrado oculto. El riesgo de sangrados puede ser mayor en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos que presentan insuficiencia renal moderada y/o que están recibiendo un tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia o inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico).

TABLA 7. Otras interacciones

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

TABLA 8. Reacciones adversas

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

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

TABLA 9. Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado

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

Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable, disnea y *shock* inexplicable. Se han notificado con Pradaxa complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión. Por consiguiente, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento anticoagulante. Se dispone de un agente de reversión específico para dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable (ver sección 4.9). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. **4.9. Sobredosis**. Las dosis de Pradaxa superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia. En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis. Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. Dado que dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2). La tabla 9 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el periodo de tratamiento de prevención del TEV en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis. Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento con Pradaxa y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo de volumen sanguíneo. Para situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de Pradaxa, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de Pradaxa (ver sección 4.4). Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no-activados) o de Factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación. **// 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver Ficha técnica completa. **// 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula. Ácido tartárico, Goma arábiga, Hipromelosa, Dimeticona 350, Talco, Hidroxipropilcelulosa. Cubierta de la cápsula. Carragenina, Cloruro de potasio, Dióxido de titanio, Hipromelosa. Tinta de impresión negra. Goma laca (Shellac), Óxido de hierro negro (E 172), Hidróxido de potasio. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** Blíster y frasco. 3 años. Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse en los 4 meses siguientes. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Blíster. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Frasco. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envases de cartón que contienen 10 x 1, 30 x 1 ó 60 x 1 cápsulas duras en blísters unidosis de aluminio perforados. Envase de cartón que contiene 6 tiras de blíster (60 x 1) en blísters blancos unidosis de aluminio perforados. Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster: • Se debe separar un blíster individual de la tira de blíster a través de la línea perforada. • Se debe desprender la lámina posterior y extraer la cápsula. • No presione las cápsulas duras a través de la lámina del blíster. • No desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula dura sea necesaria. / Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco: • El tapón se abre presionando y girando. • Después de extraer la cápsula, el tapón se debe poner de nuevo en el frasco inmediatamente y el frasco se debe cerrar bien. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **// 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Str. 173. D-55216 Ingelheim am Rhein. Alemania. **// 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/08/442/001; EU/1/08/442/002; EU/1/08/442/003; EU/1/08/442/004; EU/1/08/442/017. **// 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 18 de marzo de 2008. Fecha de la última renovación: 08 de enero de 2018 **// 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 16 de Diciembre de 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/. **// 11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida. "Cupón Precinto Diferenciado (con Visado de Inspección)". **// 12. PRESENTACIONES Y PRECIO**. Pradaxa 75 mg cápsulas duras, 30 cápsulas PVP IVA: 45,43 €; 60 cápsulas PVP IVA: 90,86 €.

Pradaxa® dabigatran etexilate

110 mg / 150 mg

Ficha técnica

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). / Pradaxa 150 mg: cada cápsula dura contiene 150 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. // **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Pradaxa 110 mg: Cápsula dura. Cápsulas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color azul claro, de tamaño 1, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R110". / Pradaxa 150 mg: Cápsula dura. Cápsulas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color blanco, de tamaño 0, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R150". // **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** 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 110 mg y Pradaxa 150 mg: Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; insuficiencia cardíaca (≥ Clase II escala NYHA); diabetes mellitus; hipertensión. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. **4.2. Posología y forma de administración.** Pradaxa 110 mg: Posología. ***Prevención primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica.*** Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada: el tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la finalización de la intervención 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. Reducción posológica recomendada a 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en los siguientes grupos: *Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min). Pacientes que reciben verapamilo, amiodarona o quinidina de forma concomitante Pacientes de 75 años de edad o mayores* el tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 75 mg de Pradaxa y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas de 75 mg durante 10 días para artroplastia de rodilla o 28-35 días en artroplastia de cadera. Para pacientes con insuficiencia renal moderada y con tratamiento concomitante con verapamilo, ver Poblaciones especiales. En ambos casos, si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día. Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con Pradaxa. En todos los pacientes y especialmente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), ya que en este grupo de edad puede ser frecuente la insuficiencia renal: Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos). El método que se debe utilizar para estimar la función renal (ACr en ml/min) es el método de Cockcroft-Gault. Dosis olvidada. Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de Pradaxa a la misma hora del día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas. Interrupción del tratamiento con Pradaxa. El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8). Cambio del tratamiento. Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral: Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5). / Anticoagulantes parenterales a Pradaxa: Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos [p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)] (ver sección 4.5). Poblaciones especiales. *Insuficiencia renal.* El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min) se recomienda una reducción de la dosis (ver ección Posología y forma de administración y secciones 4.4 y 5.1). *Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo.* Debe reducirse la dosis tal como se indica en la sección Posología y forma de administración (ver también secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez. En pacientes con insuficiencia renal y tratados concomitantemente con verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.4 y 4.5). *Pacientes de edad avanzada.* Para los pacientes de edad avanzada > 75 años, se recomienda una reducción de la dosis (ver sección Posología y forma de administración y secciones 4.4 y 5.1). *Peso.* En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4). *Sexo.* El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2). *Población pediátrica.* El uso de Pradaxa en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla no es relevante. *Pradaxa 110 mg cápsulas duras y Pradaxa150 mg cápsulas duras:* Posología: ***(Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP, EP) Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (Prevención del ictus en fibrilación auricular).*** 300 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo. ***Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP).*** 300 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. La duración del tratamiento debe individualizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4) La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP idiopática o EP. Pradaxa 150 mg. ***(Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP, EP) Reducción recomendada de la dosis.*** Pacientes de 80 años de edad o mayores, Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante dosis diaria de 220 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Para los siguientes grupos se debe seleccionar la dosis diaria de Pradaxa de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia: Pacientes entre 75-80 años, Pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico, Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia. Para TVP/EP, la recomendación de utilizar 220 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico. Ver más abajo y en las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2. En caso de no tolerabilidad a Pradaxa, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular o para TVP/EP. Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con Pradaxa. En todos los pacientes y especialmente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), ya que en este grupo de edad puede ser frecuente la insuficiencia renal: • Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). • También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos). / Requerimientos adicionales en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y en pacientes de más de 75 años de edad: • Durante el tratamiento con Pradaxa, se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o más frecuentemente según se requiera en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos). El método que se debe utilizar para estimar la función renal (ACr en ml/min) es el método de Cockcroft-Gault. Dosis olvidada. Se puede tomar una dosis olvidada de Pradaxa hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de 6 horas antes de la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada. No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas. Interrupción del tratamiento con Pradaxa. El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8). Cambio del tratamiento. *Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral*: Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5). *Anticoagulantes parenterales a Pradaxa*: Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver sección 4.5). *Tratamiento con Pradaxa a antagonistas de la vitamina K (AVK)*: Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma: • ACr ≥ 50 ml/min, se debe iniciar el AVK 3 días antes de suspender Pradaxa • ACr ≥ 30-< 50 ml/min, se debe iniciar el AVK 2 días antes de suspender Pradaxa. Puesto que Pradaxa puede afectar al Índice Internacional Normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción de Pradaxa durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución. *AVK a Pradaxa:* Los AVK deben suspenderse. Se puede administrar Pradaxa tan pronto como el INR sea < 2,0. Cardioversión (Prevención del ictus en fibrilación auricular). Los pacientes pueden continuar con Pradaxa mientras están siendo cardiovertidos. Ablación con catéter para fibrilación auricular (Prevención del ictus en fibrilación auricular). No se dispone de datos sobre el tratamiento con Pradaxa 110 mg dos veces al día. Puede realizarse la ablación con catéter en pacientes que estén recibiendo tratamiento con Pradaxa 150 mg dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con Pradaxa (ver sección 5.1). Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular (Prevención del ictus en fibrilación auricular). Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con colocación de endoprótesis vascular se pueden tratar con Pradaxa en combinación con antiagregantes plaquetarios tras alcanzar la hemostasia (ver sección 5.1). Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada.* Para las modificaciones de la dosis en esta población, ver sección reducción de posología. *Pacientes con riesgo de hemorragia.* Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de hemorragia o anemia). Se debe ajustar la dosis, a criterio del médico, tras la evaluación del beneficio y el riesgo potenciales para cada paciente a título individual (ver sección de posología). Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con un riesgo alto de hemorragia, se recomienda una dosis reducida de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando aparezca una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento. Para sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal, se puede considerar una reducción de la dosis debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave (ver sección de posología y sección 4.4). *Insuficiencia renal.* El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50-≤ 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-≤ 50 ml/min) la dosis recomendada de Pradaxa es también de 300 mg tomados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica. *Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo.* No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con amiodarona o quinidina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2). Se recomiendan reducciones de la dosis en pacientes que reciben concomitantemente verapamilo (ver sección de posología anterior y secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y verapamilo deben tomarse a la vez. *Peso.* El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal < 50 kg (ver sección 4.4). *Sexo.* El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2). *Población pediátrica.* El uso de Pradaxa en la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a FANV no es relevante. Para la indicación de TVP/EP, no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Pradaxa en niños de 0 a 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8 y 5.1 pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología. Forma de administración. Pradaxa se administra por vía oral. Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6). **4.3. Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

incluidos en la sección 6.1. • Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) • Hemorragia activa clínicamente significativa. • Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores. • Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.5). • Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. • Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5). • Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo hemorrágico. Pradaxa debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con Pradaxa. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado. Para situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) (ver sección 4.9). En ensayos clínicos, Pradaxa se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave. Se observó un aumento del riesgo en las personas de edad avanzada (≥ 75 años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (ver sección duración del uso) son medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico. *Factores de riesgo.* La tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados (ver sección 5.2). *Precauciones y tratamiento del riesgo hemorrágico.* Para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas, ver también sección 4.9. *Evaluación beneficio-riesgo.* La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Pradaxa únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado. *Monitorización clínica estrecha.* Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 1 más arriba). Se debe tener especial precaución al administrar Pradaxa simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y, particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.5). Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado en pacientes tratados de forma concomitante con AINE (ver sección 4.5). *Interrupción del tratamiento con Pradaxa.* Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con Pradaxa (ver también sección 4.3). Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia y puede considerarse el uso del agente de reversión específico Praxbind (idarucizumab) (ver sección 4.9 Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas). *Reducción de la dosis.* Se debe considerar o se recomienda una reducción de la dosis tal como se indica en la sección 4.2. *Uso de inhibidores de la bomba de protones.* Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado GI. *Parámetros analíticos de la coagulación.* Aunque, en general, Pradaxa no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para detectar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben

TABLA 1. Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	**Principales:** • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) • Inhibidores potentes de la gp-P (ver secciones 4.3 y 4.5) • Medicación concomitante con inhibidores de leves o moderados de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor, ver sección 4.5) **Secundarios:** • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel • AINES • ISRSs o ISRSNs • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/procesos con riesgos hemorrágicos especiales	• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

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

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	Prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica (Pradaxa 110 mg)	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP (Pradaxa 150 mg)
TTd [ng/ml]	> 67	> 200
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles	> 3
TTPa[x veces el límite superior de la normalidad]	>1,3	> 2
INR	No se debe realizar	No se debe realizar

interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1). La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. La tabla 2 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1). Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo. Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo si el paciente presenta un TTd, TCE (tiempo de coagulación de ecarina) o TTPa que no excede el límite superior de la normalidad (LSN), de acuerdo con el intervalo de referencia local. Cirugía e intervenciones. Los pacientes tratados con Pradaxa que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de Pradaxa. Los pacientes pueden continuar con Pradaxa mientras están siendo cardiovertidos. No se dispone de datos sobre el tratamiento con Pradaxa 110 mg dos veces al día en pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular (ver sección 4.2). No es necesario interrumpir el tratamiento con Pradaxa (150 mg dos veces al día) en pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular (ver sección 4.2). Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada. *Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.* Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con Pradaxa. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) de Pradaxa. La terapia de reversión de dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con Pradaxa se puede reiniciar 24 horas después de la administración de Praxbind (idarucizumab), si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada. *Cirugía o intervenciones subagudas.* Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con Pradaxa. La cirugía/ intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención. *Cirugía programada.* Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con Pradaxa al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir Pradaxa 2-4 días antes de la cirugía. La tabla 3 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos. *Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar.* Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa. El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de Pradaxa. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural. *Fase postoperatoria.* El tratamiento con Pradaxa se debe reanudar o iniciar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y que se haya establecido una hemostasia adecuada. Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1). Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos. Los datos de eficacia y seguridad de Pradaxa disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución. Cirugía de fractura de cadera (Pradaxa 110 mg): 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 paciente. Insuficiencia hepática. Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron en los

TABLA 3. Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

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

principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3). Interacción con inductores de la gp-P. Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2). Pacientes con síndrome antifosfolipídico. No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como dabigatrán etexilato en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Infarto de miocardio (IM). En el estudio de fase III RE-LY (prevención del ictus en fibrilación auricular, ver sección 5.1), el índice global de IM fue de 0,82, 0,81 y 0,64 %/año para 110 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día, 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día y warfarina, respectivamente, un aumento numérico del riesgo relativo para dabigatrán de un 29 % y un 27 % en comparación con warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes ≥ 65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda < 40 % y pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en pacientes que tomaban concomitantemente AAS y clopidogrel o clopidogrel solo. En los tres estudios de fase III de TVP/EP con control activo, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en aquellos que recibieron warfarina: 0,4% frente a 0,2% en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE-COVER II; y 0,8% frente a 0,1% en el ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio (p=0,022). En el estudio RE SONATE, que comparó dabigatrán etexilato con placebo, el índice de IM fue de 0,1% para los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato y de 0,2% para los pacientes que recibieron placebo. Pacientes con Cáncer Activo (TVP/EP). La eficacia y la seguridad no se han establecido en pacientes tratados para TVP/ EP y con cáncer activo. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones con transportadores. El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (ver interacción con transportadores) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de gp-P. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1). **Interacciones con transportadores.** *Inhibidores de la gp-P. Uso concomitante contraindicado* (ver sección 4.3). Ketoconazol. Ketoconazol aumentó los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{máx}$ de dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{máx}$ de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. Itraconazol, ciclosporina. De acuerdo a los resultados *in vitro*, puede preverse un efecto similar al observado con ketoconazol. Glecaprevir/Pibrentasvir: Se ha demostrado que el uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición al dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia . *No se recomienda el uso concomitante.* Tacrolimus. Se ha observado que, *in vitro*, tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otros sustratos de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P. *Precauciones que deben tomarse en caso de uso concomitante* (ver secciones 4.2 y 4.4) Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la $C_{máx}$ y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4). La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la $C_{máx}$ de 2,8 veces y del AUC de 2,5 veces. El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la $C_{máx}$ de 1,9 veces y del AUC de 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la $C_{máx}$ de 1,6 veces y del AUC de 1,5 veces). No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la $C_{máx}$ de 1,1 veces y del AUC de 1,2 veces). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho. Amiodarona: Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la $C_{máx}$ de dabigatrán aumentaron en 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4). Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4). Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento de 1,19 veces en el AUC y de 1,15 veces en la $C_{máx}$. Ticagrelor: Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la $C_{máx}$ de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente. La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga. La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Posaconazol: Posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando Pradaxa se administra simultáneamente con posaconazol. *Inductores de la gp-P. Debe evitarse el uso concomitante.* P. ej., rifampicina, hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*, carbamazepina o fenitoína. Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia el día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad. *Inhibidores de la proteasa como ritonavir. No se recomienda el uso concomitante* P. ej., ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa. *Sustrato de la gp-P.* Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán. Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios. No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxaban u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona (ver sección 4.4). A partir de los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1), se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina, en aproximadamente 2,5 veces, principalmente relacionados con situaciones en las que se cambia de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3). Además, el uso concomitante de los antiagregantes, AAS o clopidogrel duplicó aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina (ver sección 4.4). La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido o durante la ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.3). **Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios.** AINE. Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Clopidogrel. En hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monotratamientos. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4). AAS. La coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4). HBPM No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad antiFXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina. **Otras interacciones.** *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)* ISRS, ISRSN. Los ISRS y los ISRSN aumentaron el riesgo de sangrado en el estudio RE-LY en todos los grupos de tratamiento. *Sustancias que influyen en el pH gástrico.* Pantoprazol Al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del AUC de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. Pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró reducción de la eficacia de Pradaxa. Ranitidina La administración de ranitidina conjuntamente con Pradaxa no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán. Interacciones relacionadas con el perfil metabólico de dabigatrán etexilato y dabigatrán. Dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con Pradaxa. Embarazo. No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Pradaxa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Pradaxa no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Lactancia. No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Pradaxa. Fertilidad. No hay datos disponibles en humanos. En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Pradaxa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. La seguridad de Pradaxa 110 mg se ha evaluado en diez estudios de fase III en los que se incluyó a 23.393 pacientes expuestos a Pradaxa (ver tabla 4). La seguridad de Pradaxa 150 mg se ha evaluado en un estudio pivotal para investigar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, en dos ensayos del tratamiento de la TVP/EP con control activo y en un ensayo de prevención de la TVP/EP con control activo. En estos cuatro ensayos de fase III, 16.709 pacientes fueron expuestos a Pradaxa (ver tabla 4). En total, sobre un 9 % de los pacientes tratados para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo hasta 42 días), un 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica (tratamiento a largo plazo hasta 3 años),

TABLA 4. Número de pacientes estudiados, dosis diaria máxima en estudios de fase III

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

un 14 % de los pacientes tratados para TVP/EP y un 15 % de los pacientes tratados para la prevención de TVP/EP experimentaron reacciones adversas. Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en aproximadamente un 14 % de pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla 16,6 % en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y de la embolia sistémica y un 14,4 % en pacientes tratados para TVP/EP. Además, el sangrado se produjo en un 19,4 % de los pacientes en el ensayo RE-MEDY de prevención de TVP/EP y en un 10,5 % de los pacientes en el ensayo RE-SONATE de prevención de TVP/EP. Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases de la Clasificación por Órganos y Sistemas, en las tablas 6-9 se incluye una descripción a modo de resumen de los sangrados mayores y cualquier sangrado divididos según la indicación. Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es baja, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. Tabla de reacciones adversas. La tabla 5 muestra las reacciones adversas identificadas de Pradaxa 110 mg y Pradaxa 150 mg partir de estudios y de datos de poscomercialización en las indicaciones de prevención primaria del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en

TABLA 5. Reacciones adversas

		Frecuencia	
Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	Prevención primaria de TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla (Pradaxa 110 mg)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	Tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Disminución de hemoglobina	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trombocitopenia	Rara	Poco frecuente	Rara
Disminución de hematocrito	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Exantema	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Prurito	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara	Rara
Urticaria	Rara	Rara	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia intracraneal	Rara	Poco frecuente	Rara
Trastornos vasculares			
Hematoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente	—	—
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente

(Continúa)

(continuación)

		Frecuencia	
Trastornos gastrointestinales			
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Rara	Frecuente	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Dispepsia	Rara	Frecuente	Frecuente
Náusea	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Rara	Poco frecuente	Rara
Trastornos hepatobiliares			
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Hemorragia de la piel	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemartrosis	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Hemorragia en el punto de inyección	Rara	Rara	Rara
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Rara	Rara	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara	—	—
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hemorragia traumática	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara	Rara	Rara
Hematoma post-intervención	Poco frecuente	—	—
Hemorragia post-intervención	Poco frecuente	—	—
Anemia postoperatoria	Rara	—	—
Secreción post-intervención	Poco frecuente	—	—
Secreción de heridas	Poco frecuente	—	—
Procedimientos médicos y quirúrgicos			
Drenaje de heridas	Rara	—	—
Drenaje post-intervención	Rara	—	—

TABLA 6. Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado

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

TABLA 7. Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

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

pacientes con fibrilación auricular, tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Reacciones de sangrado.* Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de Pradaxa puede asociarse a un aumento del riesgo de sangrado oculto o evidente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y la intensidad (incluido un desenlace mortal) varían en función de la localización y del grado o extensión del sangrado y/o anemia. En los estudios clínicos, se observaron sangrados de mucosas (p. ej., gastrointestinal, genitourinaria) con mayor frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Pradaxa en comparación con el tratamiento con AVK. Por tanto, además de una monitorización clínica adecuada, es útil realizar análisis clínicos de hemoglobina/hematocrito para detectar un sangrado oculto. El riesgo de sangrados puede ser mayor en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, aquellos que presentan insuficiencia renal moderada y/o que están recibiendo un tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia o inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable, disnea y *shock* inexplicable.Se han notificado con Pradaxa complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión. Por consiguiente, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento anticoagulante. Se dispone de un agente de reversión específico para dabigatrán, idarucizumab, en caso de sangrado incontrolable (ver sección 4.9). Pradaxa 110 mg cápsulas duras: *Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica.* La tabla 6 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el periodo de tratamiento de prevención del TEV en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis. / Pradaxa 110 mg y Pradaxa 150 mg: *Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo.* La tabla 7 muestra los episodios de sangrado divididos en sangrado mayor y cualquier sangrado, en el estudio pivotal para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de Pradaxa dos veces al día o a 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con warfarina [p < 0,05]. Ambas dosis de Pradaxa tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de Pradaxa dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mayores significativamente más bajo en comparación con warfarina (cociente de riesgos 0,81 [p=0,0027]). Los sujetos aleatorizados a recibir 150 mg de Pradaxa dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrado GI significativamente más alto en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,48 [p=0,0005]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años. El beneficio clínico de dabigatrán, en relación con la prevención del ictus y de la embolia sistémica y el riesgo menor de HIC en comparación con warfarina, se preserva a lo largo de todos los subgrupos individuales, p. ej. insuficiencia renal, edad, uso concomitante de medicamentos como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que ciertos subgrupos de pacientes tienen un riesgo más alto de sangrado mayor cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado para dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con Pradaxa. *Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (tratamiento TVP/EP).* La tabla 8 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotales agrupados RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). En los estudios agrupados, las variables principales de seguridad de sangrado mayor, sangrado mayor o clínicamente relevante y cualquier sangrado fueron significativamente menores que con warfarina a un valor nominal alfa del 5 %.Los episodios de sangrado para ambos tratamientos se contabilizan desde la primera toma de Pradaxa o warfarina después de la interrupción del tratamiento parenteral (únicamente el período de tratamiento oral). Esto incluye todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con Pradaxa. Se incluyen todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina

TABLA 8. Episodios de sangrado en los estudios RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

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

excepto aquellos que se produjeron durante el período de solapamiento entre la warfarina y el tratamiento parenteral. La tabla 9 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). Algunos episodios de sangrado (ESMs/ESCRs; cualquier sangrado) fueron significativamente más bajos a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron Pradaxa en comparación con aquellos que recibieron warfarina. La tabla 10 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). El índice de la combinación de ESMs/ESCRs y el índice de cualquier sangrado fue significativamente más bajo a un valor nominal alfa del 5 % en pacientes que recibieron placebo en comparación con aquellos que recibieron Pradaxa. Población pediátrica (TVP/EP). En el ensayo clínico 1160.88, en total 9 pacientes adolescentes (de 12 a <18 años de edad) con diagnóstico de TEV primario recibieron una dosis oral inicial de dabigatrán etexilato de 1,71 (±10%) mg/kg peso corporal. En base a las concentraciones de dabigatrán determinadas mediante la prueba del tiempo de trombina diluida y a la evaluación clínica, la dosis se ajustó a la dosis objetivo de 2,14 (±10%) mg/kg peso corporal de dabigatrán etexilato. Durante el tratamiento, 2 pacientes (22,1 %) experimentaron reacciones adversas leves relacionadas (reflujo gastroesofágico/ dolor abdominal, malestar abdominal) y un paciente (11,1 %) experimentó una reacción adversa grave no relacionada (TEV recurrente de la pierna) en el período post-tratamiento >3 días después de la interrupción de dabigatrán etexilato. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** Las dosis de Pradaxa superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia. En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis. Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. Dado que dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2). Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento con Pradaxa y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico,

TABLA 9. Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

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

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

TABLA 10. Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP)

	Pradaxa 150 mg dos veces al día	Placebo	Cociente de riesgos frente a placebo (intervalo de confianza del 95%)
Pacientes tratados	684	659	
Episodios de sangrado mayor	2 (0,3 %)	0	No se puede calcular*
Sangrado intracraneal	0	0	No se puede calcular*
Sangrado GI mayor	2 (0,3%)	0	No se puede calcular*
Sangrado potencialmente mortal	0	0	No se puede calcular*
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Cualquier sangrado	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Cualquier sangrado GI	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

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

se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo. Para situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de Pradaxa, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind, idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de Pradaxa (ver sección 4.4). Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no-activados) o de Factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación. // **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Ver ficha técnica completa. // 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula. Ácido tartárico, Goma arábiga, Hipromelosa, Dimeticona 350, Talco, Hidroxipropilcelulosa. Cubierta de la cápsula. Carragenina, Cloruro de potasio, Dióxido de titanio, Carmín de índigo (E 132), Hipromelosa. Tinta de impresión negra. Goma laca (Shellac), Óxido de hierro negro (E 172), Hidróxido de potasio. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** Blíster y frasco. 3 años. Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse en los 4 meses siguientes. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Blíster. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Frasco. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envases de cartón que contienen 10 x 1, 30 x 1 ó 60 x 1 cápsulas duras en blísters unidosis de aluminio perforados. Envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) en blísters unidosis de aluminio perforados. Envase múltiple que contiene 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blísters unidosis de aluminio perforados. Envase de cartón que contiene 6 tiras de blíster (60 x 1) en blísters blancos unidosis de aluminio perforados. Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blíster: • Se debe separar un blíster individual de la tira de blíster a través de la línea perforada. • Se debe desprender la lámina posterior y extraer la cápsula. • No presione las cápsulas duras a través de la lámina del blíster. • No desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula dura sea necesaria. / Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco: • El tapón se abre presionando y girando. • Después de extraer la cápsula, el tapón se debe poner de nuevo en el frasco inmediatamente y el frasco se debe cerrar bien. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. // **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Str. 173. D-55216 Ingelheim am Rhein. Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pradaxa 110 mg: EU/1/08/442/005 10 x 1 cápsulas. EU/1/08/442/006 30 x 1 cápsulas. EU/1/08/442/007 60 x 1 cápsulas. EU/1/08/442/018 60 x 1 cápsulas. EU/1/08/442/015. / Pradaxa 150 mg: EU/1/08/442/009 10 x 1 cápsulas. EU/1/08/442/010 30 x 1 cápsulas. EU/1/08/442/011 60 x 1 cápsulas. EU/1/08/442/019 60 x 1 cápsulas. EU/1/08/442/012. EU/1/08/442/016. // **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 18 de marzo de 2008. Fecha de la última renovación: 08 de enero de 2018 // **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 16 de Diciembre de 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/. **// 11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida. "Cupón Precinto Diferenciado (con Visado de Inspección)". La indicación de tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos, no está reembolsada por el SNS. **// 12. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Pradaxa 110 mg/10 cápsulas duras PVP IVA: 15,14 €; Pradaxa 110 mg/30 cápsulas duras PVP IVA: 45,43 €; Pradaxa 110 mg/60 cápsulas duras PVP IVA: 90,86 €. / Pradaxa 150 mg cápsulas duras, 60 cápsulas: PVP IVA: 90,86 €.

Praxbind® idarucizumab 2,5 g / 50 ml Ficha técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Praxbind 2,5 g/50 ml solución inyectable y para perfusión. **// 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 50 mg de idarucizumab. Cada vial contiene 2,5 g de idarucizumab en 50 ml. Idarucizumab se produce mediante la tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Excipientes con efecto conocido Cada vial de 50 ml contiene 2 g de sorbitol y 25 mg de sodio (ver sección 4.4). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **// 3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable y para perfusión. Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente amarilla. **// 4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Praxbind es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en pacientes adultos tratados con Pradaxa (dabigatrán etexilato) cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes: • Para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes. • En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas. **4.2. Posología y forma de administración.** Limitado únicamente a uso hospitalario. Posología La dosis recomendada de Praxbind es de 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). En un subconjunto de pacientes, se ha producido la recurrencia de concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre y la prolongación concomitante de las pruebas de coagulación hasta 24 horas después de la administración de idarucizumab (ver sección 5.1). Se puede considerar la administración de una segunda dosis de 5 g de Praxbind en las siguientes situaciones: • recurrencia de sangrado clínicamente relevante junto con tiempos de coagulación prolongados, o • si un posible nuevo sangrado fuese potencialmente mortal y se observa la prolongación de los tiempos de coagulación, o • los pacientes necesitan una segunda intervención quirúrgica de urgencia o procedimiento urgente y presentan prolongación de los tiempos de coagulación. Los principales parámetros de la coagulación son el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de trombina diluido (TTd) o el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) (ver sección 5.1). No se ha investigado una dosis máxima diaria. Reinicio del tratamiento antitrombótico El tratamiento con Pradaxa (dabigatrán etexilato) puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind, siempre y cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y se haya alcanzado una hemostasia adecuada. Tras la administración de Praxbind, es posible iniciar otro tratamiento antitrombótico (por ejemplo, con heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, siempre y cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y se haya alcanzado una hemostasia adecuada. La ausencia de tratamiento antitrombótico expone a los pacientes al riesgo trombótico derivado de su enfermedad o afección subyacentes. Insuficiencia renal No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no influyó en el efecto de reversión de idarucizumab (ver sección 5.2). Insuficiencia hepática No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). Pacientes de edad avanzada No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada de 65 años de edad o mayores (ver sección 5.2). Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Praxbind en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. Forma de administración Vía intravenosa. Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) se administra por vía intravenosa en dos perfusiones consecutivas de entre 5 y 10 minutos cada una o en una inyección rápida (bolo). Para consultar instrucciones adicionales sobre el uso y la manipulación, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones** Ninguna. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Idarucizumab se une de forma específica a dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. No revierte los efectos de otros anticoagulantes (ver sección 5.1). El tratamiento con Praxbind se puede utilizar en combinación con otras medidas estándar de soporte, si se considera que estas son médicamente apropiadas. Trazabilidad Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deben registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado. Hipersensibilidad El riesgo de utilizar Praxbind en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacción anafilactoide) a idarucizumab o a alguno de los excipientes se debe valorar cuidadosamente frente al beneficio potencial de este tratamiento de urgencia. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, la administración de Praxbind se debe suspender de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado. Intolerancia hereditaria a la fructosa La dosis recomendada de Praxbind contiene 4 g de sorbitol como excipiente. En pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado a casos de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, aumento del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con fracaso de la función excretora y sintética y muerte. Por tanto, en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo de administrar tratamiento con Praxbind se debe valorar frente al beneficio potencial de este tratamiento de urgencia. Si se administra Praxbind en estos pacientes, se requiere intensificar la asistencia médica durante la exposición a Praxbind y dentro de las 24 horas tras la exposición al mismo. Acontecimientos tromboembólicos Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con dabigatrán presentan enfermedades subyacentes que les predisponen a los acontecimientos tromboembólicos. La reversión del tratamiento con dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico derivado de su enfermedad o afección subyacentes. Para reducir este riesgo, se debe considerar la reanudación del tratamiento anticoagulante tan pronto como sea médicamente apropiado (ver sección 4.2). Análisis de proteínas en orina Praxbind provoca proteinuria transitoria como reacción fisiológica a la llegada de una concentración elevada de proteínas a nivel renal tras la aplicación rápida (bolo) o a corto plazo de 5 g de idarucizumab por vía intravenosa (ver sección 5.2). La proteinuria transitoria no es indicativa de daño renal, lo que se debe tener en cuenta en los análisis de orina. Contenido en sodio Este medicamento contiene 50 mg de sodio por dosis equivalente al 2,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios formales de interacciones con Praxbind y otros medicamentos. De acuerdo a las propiedades farmacocinéticas y a la alta especificidad de la unión a dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos. Las investigaciones preclínicas con idarucizumab han demostrado que no se producen interacciones con: • expansores de volumen. • concentrados de factores de coagulación, tales como concentrados de complejo de protrombina (CCP, por ejemplo, factor 3 y factor 4), CCP activado (CCPa) y factor recombinante VIIa. • otros anticoagulantes (por ejemplo, inhibidores de la trombina distintos a dabigatrán, inhibidores del factor Xa incluida la heparina de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina K o heparina). Por tanto, idarucizumab no revertirá los efectos de otros anticoagulantes. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo No hay datos relativos al uso de Praxbind en mujeres embarazadas. Dada la naturaleza y el uso clínico previsto del medicamento, no se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni el desarrollo. Praxbind se puede utilizar durante el embarazo si los beneficios clínicos esperados superan los riesgos potenciales. Lactancia Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche materna. Fertilidad No hay datos relativos al efecto de Praxbind sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar. máquinas** No procede. **4.8. Reacciones adversas.** Se ha evaluado la seguridad de Praxbind en un ensayo de fase III con 503 pacientes que habían presentado una hemorragia no controlada o necesitado una intervención quirúrgica o procedimiento de urgencia y que estaban en tratamiento con Pradaxa (dabigatrán etexilato), así como en 224 voluntarios en ensayos de fase I. No se han identificado

reacciones adversas. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis** No existe experiencia clínica con sobredosis de Praxbind. La dosis única más alta de Praxbind estudiada en individuos sanos fue de 8 g. No se han identificado señales de seguridad en este grupo. **// 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** Ver Ficha técnica completa. **// 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes** acetato de sodio trihidrato. ácido acético. sorbitol. polisorbato 20. agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades** Este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez** 3 años. Tras la apertura del vial, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de idarucizumab durante 6 horas a temperatura ambiente. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente después de abrirlo. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Antes de su uso, el vial puede mantenerse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) hasta 48 horas, si se conserva en el embalaje original para protegerlo de la luz. La solución no debe exponerse a la luz durante más de 6 horas (en el vial sin abrir y/o en uso). Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** 50 ml de solución en un vial de vidrio (vidrio tipo I), con un tapón de goma butílica, una cápsula de aluminio y una etiqueta con un colgador integrado. Tamaño del envase de 2 viales. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Antes de su administración, los medicamentos parenterales como Praxbind se deben someter a una inspección visual para ver si presentan partículas o decoloración. Praxbind no se debe mezclar con otros medicamentos. Para la administración de Praxbind se puede utilizar una vía intravenosa preexistente. Dicha vía debe aclararse con una solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) antes y al final de la perfusión. No se debe administrar ninguna otra perfusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso. Praxbind es para un solo uso y no contiene conservantes (ver sección 6.3). No se han observado incompatibilidades entre Praxbind y equipos de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno o poliuretano, ni tampoco con jeringas de polipropileno. **// 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Str. 173. D 55216 Ingelheim am Rhein. Alemania. **// 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/15/1056/001 **// 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20 de noviembre de 2015 **// 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 24 de Agosto de 2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu **// 11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **// 12. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Praxbind 2,5g / 50 ml solución inyectable y para perfusión, 2 viales de 50 ml PVP IVA: 3.178,15 €