

## **DABRAXA 110/ DABRAXA 150**

**Dabigatrán etexilato 110 mg/ Dabigatrán etexilato 150 mg**

**Cápsula dura**

### **1. COMPOSICIÓN:**

#### **DABRAXA 110**

Cada Cápsula dura contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato ..... 126.83 mg

Equivalente a Dabigatrán etexilato ..... 110.00 mg

Excipientes c.s.p.

#### **DABRAXA 150**

Cada Cápsula dura contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato ..... 172.95 mg

Equivalente a Dabigatrán etexilato ..... 150.00 mg

Excipientes c.s.p.

### **2. INFORMACIÓN CLÍNICA:**

#### **2.1 Indicación terapéutica**

##### **2.1.1 Reducción de riesgo del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular**

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras está indicado para reducir el riesgo de ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.

##### **2.1.2 Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos**

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos que han sido tratados con un anticoagulante parenteral durante 5-10 días.

##### **2.1.3 Reducción del riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recurrente en pacientes adultos**

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras está indicado para reducir el riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia

pulmonar recurrente en pacientes adultos que han sido tratados previamente.

#### **2.1.4 Profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos tras cirugía de reemplazo de cadera**

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras está indicado para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos tras cirugía de reemplazo de cadera.

#### **2.1.5 Tratamiento de episodios tromboembólicos venosos en pacientes pediátricos**

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras está indicado para el tratamiento de episodios tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes pediátricos desde los 8 años hasta menos de 18 años de edad que han sido tratados con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días (*ver Dosis y vía de administración [2.2]*).

#### **2.1.6 Reducción del riesgo de episodios tromboembólicos venosos recurrente en pacientes pediátricos**

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras está indicado para reducir el riesgo de recurrencia del TEV en pacientes pediátricos desde los 8 años hasta menos de 18 años de edad que hayan sido tratados previamente (*ver Dosis y vía de administración [2.2]*).

### **2.2 Dosis y Vía de Administración:**

#### **2.2.1 Información importante sobre la dosificación**

Dabigatrán Etexilato está disponible en distintas formas de dosificación y no todas están aprobadas para las mismas indicaciones y grupos de edad. Además, existen diferencias entre las formas de dosificación con respecto a la dosificación debido a diferencias en la biodisponibilidad. No sustituir distintas formas de dosificación de miligramo a miligramo y no combinar más de una forma de dosificación para conseguir la dosis total [*Propiedades Farmacológicas (3)*].

#### **2.2.2 Dosis recomendada de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en pacientes adultos**

Indicación	Posología	
<b>Reducción de riesgo del ictus y de la embolia sistémica con FA no valvular</b>	CrCl > 30 mL/min:	150 mg dos veces al día
	CrCl 15 a 30 mL/min:	75 mg dos veces al día
	CrCl < 15 mL/min o en diálisis:	No se pueden brindar recomendaciones de dosificación
	CrCl 30 a 50 mL/min con el uso concomitante de inhibidores de la gp-P:	Reducir la dosis a 75 mg dos veces al día si se administra con inhibidores de la gp-P: dronedarona o ketoconazol por vía sistemática.
<b>Tratamiento de la TVP y de la EP</b>  <b>Reducción del riesgo de recurrencias de la TVP y de la EP</b>	CrCl > 30 mL/min:	150 mg dos veces al día
	CrCl ≤ 30 mL/min o en diálisis:	No se pueden brindar recomendaciones de dosificación
	CrCl < 50 mL/min con el uso concomitante de inhibidores de la gp-P:	Evitar la coadministración
<b>Profilaxis de la TVP y de la EP tras cirugía de reemplazo de cadera</b>	CrCl > 30 mL/min:	110 mg para el primer día, luego 220 mg una vez al día
	CrCl ≤ 30 mL/min o en diálisis:	No se pueden brindar recomendaciones de dosificación
	CrCl < 50 mL/min con el uso concomitante de inhibidores de la gp-P:	Evitar la coadministración

*Reducción de riesgo del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular*

Para pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) > 30 mL/min, la dosis recomendada del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras es de 150 mg por vía oral, dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia

renal grave (CrCl 15-30 mL/min), la dosis recomendada del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras es de 75 mg dos veces al día [ver *Uso en poblaciones específicas (2.6) y Propiedades Farmacológicas (3.)*]. No se pueden brindar recomendaciones de dosificación para pacientes con una CrCl <15 mL/min o en diálisis.

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos*

Para pacientes con CrCl > 30 mL/min, la dosis recomendada del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras es de 150 mg por vía oral, dos veces al día, después de 5-10 días de anticoagulación parenteral. No se pueden brindar recomendaciones de dosificación para pacientes con una CrCl ≤ 30 mL/min o en diálisis [ver *Uso en poblaciones específicas (2.6) y Propiedades Farmacológicas (3)*].

*Reducción del riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recurrente en pacientes adultos*

Para pacientes con CrCl > 30 mL/min, la dosis recomendada del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras es de 150 mg por vía oral, dos veces al día después del tratamiento previo. No se pueden brindar recomendaciones de dosificación para pacientes con una CrCl ≤ 30 mL/min o en diálisis [ver *Uso en poblaciones específicas (2.6) y Propiedades Farmacológicas (3)*].

*Profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos tras cirugía de reemplazo de cadera*

Para pacientes con CrCl > 30 mL/min, la dosis recomendada del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras es de 110 mg por vía oral 1-4 horas tras la cirugía y después de que se haya logrado la hemostasia, luego la dosis recomendada es de 220 mg una vez al día durante 28-35 días. Si el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO no se inicia en el día de la cirugía, después de que se haya logrado la hemostasia, se debe iniciar el tratamiento con 220 mg una vez al día. No se pueden brindar recomendaciones de dosificación para pacientes con una CrCl ≤ 30 mL/min o en diálisis [ver *Dosis y vía de administración (2.2), Uso en poblaciones específicas (2.6) y Propiedades Farmacológicas (3, 3.1)*].

### **2.2.3 Dosis recomendada de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en pacientes pediátricos**

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras se puede administrar en pacientes pediátricos desde los 8 años hasta menos de 18 años de edad que puedan tragar las cápsulas enteras. Otras formas de dosificación pediátricas Dabigatrán Etexilato, adecuadas para la edad, están disponibles para pacientes pediátricos menores de 8 años edad. Para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos, el tratamiento se debe iniciar después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. Para reducir el riesgo del TEV recurrente, el tratamiento se debe iniciar después del tratamiento previo.

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras se administra por vía oral dos veces al día, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de administración debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras para el tratamiento o la reducción de riesgo del TEV en pacientes pediátricos desde los 8 años hasta menos de 18 años de edad se basa en el peso real del paciente, como se muestra a continuación en la Tabla 1. Administrar DABIGATRÁN ETEXILATO dos veces al día. Ajustar la dosis en función del peso real a medida que avanza el tratamiento [*ver Dosis y vía de administración (2.2.)*].

**Tabla 1. Dosis de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras basada en el peso para pacientes pediátricos desde los 8 años hasta menos de 18 años de edad**

<b>Peso real (kg)</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Número de cápsulas duras necesarias</b>
11 kg a menos de 16 kg	75 mg dos veces al día	una cápsula dura de 75 mg dos veces al día
16 kg a menos de 26 kg	110 mg dos veces al día	una cápsula dura de 110 mg dos veces al día
26 kg a menos de 41 kg	150 mg dos veces al día	una cápsula dura de 150 mg dos veces al día o dos cápsulas duras de 75 mg dos veces al día
41 kg a menos de 61 kg	185 mg dos veces al día	una cápsula dura de 110 mg más una cápsula dura de 75 mg dos veces al día
61 kg a menos de 81 kg	220 mg dos veces al día	dos cápsulas duras de 110 mg dos veces al día
81 kg o más	260 mg dos veces al día	una cápsula dura de 150 mg más una cápsula dura de 110 mg dos veces al día o una cápsula dura de 110 mg más dos cápsulas duras de 75 mg dos veces al día

#### **2.2.4 Ajustes de dosificación**

##### *Pacientes adultos con insuficiencia renal*

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras. Evaluar periódicamente la función renal según esté clínicamente indicado (es decir, con mayor frecuencia en situaciones clínicas que pueden estar asociadas con una disminución de la función renal) y ajustar el tratamiento en consecuencia. Suspender el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO en pacientes que desarrollen

insuficiencia renal aguda mientras estén en el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO y se debe considerar un tratamiento anticoagulante alternativo.

Normalmente, en pacientes adultos, no es necesario evaluar el grado de anticoagulación. Cuando sea necesario, usar el aPTT o el ECT, y no el INR, para evaluar la actividad anticoagulante en pacientes adultos tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)* y *Propiedades Farmacológicas (3)*].

#### *Reducción de riesgo del ictus y de la embolia sistémica con fibrilación auricular no valvular*

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 mL/min), se puede esperar que el uso concomitante del inhibidor de la gp-P: dronedarona o ketoconazol por vía sistemática produzca la exposición a Dabigatrán similar a la observada en la insuficiencia renal grave. Se debe reducir la dosis del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras a 75 mg dos veces al día [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Interacción con otros medicamentos (2.5)* y *Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

#### *Tratamiento y reducción del riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recurrente*

No se pueden brindar recomendaciones de dosificación para pacientes con CrCl  $\leq$  30 mL/min. Se debe evitar el uso de inhibidores concomitantes de la gp-P en pacientes con CrCl  $<$  50 mL/min [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Interacción con otros medicamentos y otras formas de administración (2.5)* y *Propiedades Farmacológicas (3.1)*].

#### *Profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar tras cirugía de reemplazo de cadera*

No se pueden brindar recomendaciones de dosificación para pacientes con CrCl  $\leq$  30 mL/min o en diálisis. Se debe evitar el uso de inhibidores concomitantes de la gp-P en pacientes con CrCl  $<$  50 mL/min [ver *Dosis y vía de administración (2.2)*, *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Interacción con otros medicamentos (2.5)* y *Propiedades Farmacológicas (3, 3.1)*]

#### *Pacientes pediátricos con insuficiencia renal*

#### *Tratamiento y reducción de riesgo del TEV recurrente en pacientes pediátricos*

Debido a la falta de datos en pacientes pediátricos con eGFR < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y al riesgo de una mayor exposición, se debe evitar el uso de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras, se debe calcular la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) al usar la fórmula de Schwartz: TFGe (Schwartz) = (0.413 x altura en cm)/creatinina sérica en mg/dL.

Los pacientes con una TFGe > 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> deben ser tratados con la dosis conforme a la Tabla 1 [ver Dosis y vía de administración (2.2)].

### **2.2.5 Administración**

DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras deben tragarse enteras. DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras deben tomarse con un vaso lleno de agua. Romper, masticar o abrir el contenido de la cápsula dura puede resultar en una mayor exposición [ver Propiedades Farmacológicas (3.2)].

Si no se toma una dosis del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras a la hora programada, la dosis se debe tomar lo antes posible el mismo día; la dosis olvidada se debe omitir si no se puede tomar hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. No se debe tomar una dosis doble del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras para compensar una dosis olvidada.

Se debe considerar la administración con alimentos si se presentan molestias gastrointestinales con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras.

### **2.2.6 Conversión del tratamiento a warfarina**

Al cambiar a los pacientes del tratamiento con warfarina a DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras, se debe suspender la warfarina e iniciar el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras cuando el INR sea inferior a 2.0.

Al cambiar el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras a warfarina, se debe ajustar la hora de inicio de warfarina de la siguiente manera:

#### Pacientes adultos:

- Para CrCl ≥ 50 mL/min, iniciar el tratamiento con warfarina 3 días antes de suspender el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras.

- Para CrCl 30-50 mL/min, iniciar el tratamiento con warfarina 2 días antes de suspender el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras.
- Para CrCl 15-30 mL/min, iniciar el tratamiento con warfarina 1 día antes de suspender el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras.
- Para CrCl < 15 mL/min, no se pueden hacer recomendaciones.

#### Pacientes pediátricos

- Para eGFR  $\geq$  50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, iniciar el tratamiento con warfarina 3 días antes de suspender el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras.
- No se han estudiado a pacientes pediátricos con una eGFR < 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Se debe evitar el uso de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en estos pacientes.

Debido a que el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras puede aumentar el INR, el INR reflejará mejor el efecto de warfarina solo después de la interrupción del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras durante como mínimo 2 días [ver *Propiedades Farmacológicas (3.1)*].

#### **2.2.7 Conversión del tratamiento a anticoagulantes parenterales**

Para pacientes adultos y pediátricos que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, se debe iniciar el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras de 0 a 2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis del fármaco parenteral o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado por vía parenteral en caso de tratamientos continuos (por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa).

Para los pacientes adultos que actualmente toman DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras, se recomienda esperar 12 horas (CrCl  $\geq$  30 mL/min) o 24 horas (CrCl < 30 mL/min) después de la última dosis del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras antes de iniciar el tratamiento con un anticoagulante parenteral [ver *Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

Para los pacientes pediátricos que actualmente toman DABIGATRÁN ETEXILATO, se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar el tratamiento a un anticoagulante parenteral.

### **2.2.8 Suspensión por cirugía y otras intervenciones**

Si es posible, se recomienda suspender en pacientes adultos el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras de 1 a 2 días ( $\text{CrCl} \geq 50$  mL/min) o de 3 a 5 días ( $\text{CrCl} < 50$  mL/min) antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos debido al mayor riesgo de hemorragia. Se debe considerar tiempos más largos para los pacientes que se someten a una cirugía mayor, punción espinal o colocación de un catéter o puerto espinal o epidural, en los que puede requerirse una hemostasia completa [*ver Uso en poblaciones específicas (2.6) y Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

Para pacientes pediátricos, se recomienda suspender el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras, como mínimo, 24 horas antes de una cirugía opcional ( $\text{TFGe} > 80$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) o 2 días antes de una cirugía opcional ( $\text{TFGe} 50\text{-}80$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). No se han estudiado a pacientes pediátricos con una  $\text{eGFR} < 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, se debe evitar el uso de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en estos pacientes.

Si no se puede retrasar la cirugía, existe un mayor riesgo de hemorragia [*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*]. Este riesgo de hemorragia debe sopesarse frente a la urgencia de la intervención [*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*]. Se debe usar un agente de reversión específico (idarucizumab) en caso de cirugía de emergencia o procedimientos urgentes cuando se necesite revertir el efecto anticoagulante de Dabigatrán en pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos [*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*]. Consultar la información de prescripción de idarucizumab para obtener información adicional. Reiniciar el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras tan pronto como sea médicamente adecuado.

### **2.3 Contraindicaciones:**

DABIGATRÁN ETEXILATO está contraindicado en pacientes con:

- Hemorragia patológica activa [*ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo (2.4) y Reacciones adversas (2.7)*].
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a dabigatrán, dabigatrán etexilato o a uno de los excipientes del producto (p. ej., reacción anafiláctica o shock anafiláctico) [*ver Reacciones adversas (2.7)*]
- Prótesis valvulares cardíacas mecánica [*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*].

## **2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

### **2.4.1 Mayor riesgo de eventos trombóticos tras la interrupción prematura**

La interrupción prematura de cualquier anticoagulante oral, incluyendo el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO, en ausencia de una anticoagulación alternativa adecuada aumenta el riesgo de eventos trombóticos. Si se interrumpe el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras por un motivo distinto a una hemorragia patológica o la finalización de un curso de tratamiento, se debe considerar el uso con otro anticoagulante y reiniciar el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras tan pronto como sea médicamente adecuado [*ver Dosis y vía de administración (2.2)*].

### **2.4.2 Riesgo de hemorragia**

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO aumenta el riesgo de hemorragia y puede provocar hemorragia significativa y, a veces, mortal. Se debe evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre (por ejemplo, una disminución de hemoglobina y/o hematocrito o hipotensión). Se debe suspender el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en pacientes con hemorragia patológica activa [*ver Dosis y vía de administración (2.2)*].

Los factores de riesgo para la hemorragia incluyen el uso concomitante de otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia (por ejemplo, agentes antiplaquetarios, heparina, tratamiento fibrinolítico y uso crónico de los AINE). La actividad anticoagulante y la vida media del tratamiento con DABIGATRÁN

ESEXILATO aumentan en pacientes con insuficiencia renal [ver *Propiedades Farmacológicas* (3.1)].

Reversión del efecto anticoagulante:

En adultos, está disponible un agente de reversión específico (idarucizumab) para DABIGATRÁN ESEXILATO cuando se necesita revertir el efecto anticoagulante de Dabigatrán:

- Para cirugía de emergencia/procedimientos urgentes
- En hemorragias potencialmente mortales o que no se pueden controlar

En pacientes pediátricos, no se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab.

La hemodiálisis puede eliminar Dabigatrán; sin embargo, la experiencia clínica que respalda el uso de la hemodiálisis como tratamiento para la hemorragia es limitada [ver *Sobredosis y tratamiento* (2.8)]. Se pueden considerar el uso de concentrados de complejo de protrombina o de factor VIIa recombinante, pero su uso no se ha evaluado en ensayos clínicos. No se espera que sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de Dabigatrán. Se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en los casos en que se presente trombocitopenia o cuando se hayan usado medicamentos antiplaquetarios de acción prolongada.

#### **2.4.3 Anestesia o punción epidural/espinal**

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o punción lumbar, los pacientes tratados con agentes anticoagulantes corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede provocar parálisis permanente o a largo plazo [ver *Recuadro de advertencia*].

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso concurrente de DABIGATRÁN ESEXILATO y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción lumbar, se debe considerar el perfil farmacocinético de Dabigatrán [ver *Propiedades Farmacológicas* (3.2)]. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante de Dabigatrán es bajo; sin embargo, se desconoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

Si el médico decide administrar la anticoagulación en el contexto de anestesia/analgesia epidural o espinal o punción lumbar, se debe controlar con frecuencia para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico,

como dolor de espalda en la línea media, déficit sensoriales y motores (entumecimiento, hormigueo o debilidad en las extremidades inferiores), disfunción intestinal y/o vesical. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato si experimentan cualquiera de los signos o síntomas anteriores. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar diagnósticos y tratamientos urgentes, incluyendo la consideración de la descompresión de la médula espinal, aunque dicho tratamiento no pueda prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

#### **2.4.4 Episodios tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes con prótesis valvulares cardíacas**

La seguridad y eficacia de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en pacientes adultos con prótesis de doble válvula cardíaca mecánica se evaluó en el ensayo RE-ALIGN, en donde los pacientes con prótesis de doble válvula cardíaca mecánica (recientemente implantadas o implantadas más de tres meses antes de la inscripción) se asignaron al azar a dosis ajustadas de warfarina o 150 mg, 220 mg o 300 mg del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras dos veces al día. El ensayo RE-ALIGN finalizó temprano debido a la ocurrencia de episodios tromboembólicos significativamente mayores (trombosis valvular, ictus, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio) y un exceso de hemorragia mayor (predominantemente derrames pericárdicos postoperatorios que requieren intervención por compromiso hemodinámico) en el grupo de tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras en comparación con el grupo de tratamiento con warfarina. Estos episodios tromboembólicos y de hemorragia se observaron tanto en pacientes que iniciaron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras después de la operación dentro de los tres días posteriores a la implantación de prótesis de doble válvula cardíaca mecánica, como en pacientes cuyas válvulas se habían implantado más de tres meses antes de la inscripción. Por lo tanto, el uso del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO está contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas [ver *Contraindicaciones* (2.3)].

El uso de DABIGATRÁN ETEXILATO para la profilaxis de episodios tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular en el contexto de otras formas de cardiopatía valvular, incluida la presencia de una bioprótesis valvular cardíaca, no se ha estudiado y no se recomienda.

#### **2.4.5 Efecto de los inductores e inhibidores de la gp-P sobre la exposición a Dabigatrán**

El uso concomitante del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO con inductores de la gp-P (p. Ej., Rifampicina) reduce la exposición de Dabigatrán y, en general, debe evitarse [*ver Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

La inhibición de la gp-P y la insuficiencia renal alterada son los principales factores independientes que dan como resultado una mayor exposición de Dabigatrán [*ver Propiedades Farmacológicas (3.2)*]. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P en pacientes con insuficiencia renal produzca una mayor exposición de Dabigatrán en comparación con la observada en cualquiera de los dos factores.

##### *Reducción de riesgo del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular*

Se debe reducir la dosis de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras a 75 mg dos veces al día cuando dronedarona o ketoconazol por vía sistemática se administran concomitantemente con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 mL/min). Se debe evitar el uso de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras y de los inhibidores de la gp-P en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl 15-30 mL/min) [*ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción (2.5)* y *Uso en poblaciones específicas (2.6)*].

##### *Tratamiento y reducción del riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recurrente en pacientes adultos*

Se debe evitar el uso de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras y los inhibidores concomitantes de la gp-P en pacientes con CrCl < 50 mL/min [*ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción (2.5)* y *Uso en poblaciones específicas (2.6)*].

##### *Profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos tras cirugía de reemplazo de cadera.*

Se debe evitar el uso concomitante de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras y los inhibidores de la gp-P en pacientes con CrCl < 50 mL/min [ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción (2.5)* y *Uso en poblaciones específicas (2.6)*].

#### Tratamiento y reducción de riesgo del TEV recurrente en pacientes pediátricos

El uso concomitante de DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras con inhibidores de la P-gp no se ha estudiado en pacientes pediátricos, pero puede aumentar la exposición a Dabigatrán.

#### **2.4.6 Mayor riesgo de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolipídico con triple positividad.**

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (DOAC), incluyendo el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO, en pacientes con síndrome antifosfolipídico con triple positividad (APS). Para los pacientes con APS (especialmente aquellos con triple positividad [positivos para el anticoagulante lúpico, anticardiolipina y los anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I]), el tratamiento con DOAC podría asociarse a mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento de antagonistas de la vitamina K.

### **2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

#### **2.5.1 Reducción de riesgo del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular**

El uso concomitante de DABIGATRÁN ETEXILATO con inductores de la gp-P (p. Ej., Rifampicina) reduce la exposición a Dabigatrán y, en general, debe evitarse [ver *Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

La inhibición de la gp-P y la función renal alterada son los principales factores independientes que dan como resultado una mayor exposición a Dabigatrán [ver *Propiedades Farmacológicas (3.2)*]. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P en pacientes con insuficiencia renal produzca una mayor exposición a Dabigatrán en comparación con la observada con cualquiera de los dos factores.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 mL/min), se debe reducir la dosis de DABIGATRÁN ETEXILATO a 75 mg dos veces al día cuando

se administre concomitantemente con los inhibidores de la gp-P: dronedarona o ketoconazol por vía sistémica. El uso de los inhibidores de la gp-P: verapamilo, amiodarona, quinidina, claritromicina y ticagrelor no requiere un ajuste de dosis del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO. Estos resultados no deben extrapolarse a otros inhibidores de la gp-P [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Uso en poblaciones específicas (2.6)* y *Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de DABIGATRÁN ETEXILATO y de la gp-P en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl 15-30 mL/min) [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Uso en poblaciones específicas (2.6)* y *Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

### **2.5.2 Tratamiento y reducción del riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recurrente en pacientes adultos**

Se debe evitar el uso de inhibidores de DABIGATRÁN ETEXILATO y de la gp-P en pacientes con CrCl <50 mL/min [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Administración durante el embarazo y lactancia (2.6)* y *Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

### **2.5.3 Profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos tras cirugía de reemplazo de cadera**

En pacientes con CrCl  $\geq$ 50 mL/min que reciben administración concomitante de inhibidores de la gp-P como dronedarona o ketoconazol por vía sistémica, puede ser útil separar el tiempo de administración de DABIGATRÁN ETEXILATO y el inhibidor de la gp-P por varias horas. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de DABIGATRÁN ETEXILATO y de la gp-P en pacientes con CrCl <50 mL/min [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Uso en poblaciones específicas (2.6)* y *Propiedades Farmacológicas (3.1, 3.2)*].

### **2.5.4 Tratamiento y reducción de riesgo del TEV recurrente en pacientes pediátricos**

El uso concomitante de DABIGATRÁN ETEXILATO con inhibidores de la gp-P no se ha estudiado en pacientes pediátricos, pero puede aumentar la

exposición a dabigatrán. [Ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*].

## **2.6 Uso en poblaciones específicas**

### **2.6.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Los datos disponibles limitados sobre el uso del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar los riesgos asociados a los medicamentos para los resultados adversos del desarrollo. Existen riesgos para la madre asociados con tromboembolismo venoso no tratado en el embarazo y un riesgo de hemorragia en la madre y el feto asociados con el uso de anticoagulantes (*ver Consideraciones clínicas*). En ratas preñadas tratadas desde la implantación hasta el destete, Dabigatrán aumentó el número de crías muertas y provocó un exceso de sangrado vaginal/uterino cerca del parto en una exposición 2.6 veces la exposición humana. Con una exposición similar, Dabigatrán disminuyó el número de implantaciones cuando las ratas fueron tratadas antes del apareamiento y hasta la implantación (día 6 de gestación). Dabigatrán administrado en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis hasta exposiciones 8 y 13 veces la exposición humana, respectivamente, no indujo malformaciones mayores. Sin embargo, la incidencia de osificación tardía o irregular de los huesos del cráneo fetales y las vértebras aumentó en la rata (*ver Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Enfermedad materna asociada y/o riesgo embrionario/fetal*

El embarazo confiere un mayor riesgo de tromboembolismo que es mayor para las mujeres con enfermedad tromboembólica subyacente y ciertas condiciones de embarazo de alto riesgo. Los datos publicados describen que las mujeres

con antecedentes de trombosis venosa tienen un alto riesgo de recurrencias durante el embarazo.

#### *Reacción adversa fetal/neonatal*

El uso de anticoagulantes, incluido el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO, puede aumentar el riesgo de sangrado en el feto y en el recién nacido. Se debe controlar el sangrado de los recién nacidos [*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*].

#### *Trabajo de parto o parto*

Todos los pacientes que reciben anticoagulantes, incluidas las mujeres embarazadas, tienen riesgo de hemorragia. El uso del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO durante el trabajo de parto o el parto en mujeres que reciben anestesia neuroaxial puede provocar hematomas epidurales o espinales. Se debe considerar la interrupción o el uso de anticoagulantes de acción más corta a medida que se acerca el parto [*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*].

#### Datos

##### *Datos de animales*

Se ha demostrado que Dabigatrán disminuye el número de implantes cuando las ratas macho y hembra fueron tratadas a una dosis de 70 mg/kg (aproximadamente 2.6 a 3.0 veces la exposición humana a MRHD de 300 mg/día según las comparaciones del área bajo la curva [AUC]) antes del apareamiento y hasta la implantación (día de gestación 6). El tratamiento de ratas preñadas después de la implantación con Dabigatrán a la misma dosis aumentó el número de crías muertas y provocó un exceso de sangrado vaginal/uterino cerca del parto. Dabigatrán administrado a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis hasta dosis tóxicas para la madre de 200 mg/kg (8 y 13 veces la exposición humana, respectivamente, a MRHD de 300 mg/día según las comparaciones del AUC) no indujo malformaciones importantes, pero aumentó la incidencia de osificación tardía o irregular de los huesos del cráneo fetales y las vértebras en la rata.

La muerte de las madres y de crías de las ratas durante el parto en asociación con hemorragia uterina ocurrió durante el tratamiento de ratas preñadas desde

el implante (día de gestación 7) hasta el destete (día de lactancia 21) con Dabigatrán a una dosis de 70 mg/kg (aproximadamente 2.6 veces la exposición humana a MRHD de 300 mg/día según las comparaciones del AUC).

### **2.6.2 Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de Dabigatrán en la leche humana, los efectos sobre el niño amamantado o sobre la producción de leche. Dabigatrán y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de rata. No se recomienda amamantar durante el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO.

### **2.6.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva**

Las mujeres en edad reproductiva que necesiten recibir anticoagulación deben analizar la planificación del embarazo con su médico.

El riesgo de hemorragia uterina clínicamente significativa, que podría requerir intervenciones quirúrgicas ginecológicas, identificado con anticoagulantes orales, incluyendo DABIGATRÁN ETEXILATO, debe evaluarse en mujeres en edad reproductiva y en aquellas con hemorragia uterina anormal.

### **2.6.4 Uso pediátrico**

La seguridad y eficacia de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras para el tratamiento y la reducción de riesgo del tromboembolismo venoso recurrente se han establecido en pacientes pediátricos desde 8 años hasta menos de 18 años de edad. El uso de DABIGATRÁN ETEXILATO para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos. Estos estudios incluyeron un estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y un estudio abierto, de seguridad, de un solo grupo [ver *Reacciones adversas (2.7)* y *Estudios clínicos (3.4.4, 3.4.5)*]. Otras formas de dosificación pediátricas de dabigatrán etexilato, adecuadas para la edad, están disponibles para pacientes pediátricos menores de 8 años de edad en estas indicaciones.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en pacientes pediátricos con fibrilación auricular no valvular o en aquellos que se han sometido a una cirugía de reemplazo de cadera.

### **2.6.5 Uso geriátrico**

Del número total de pacientes en el estudio RE-LY, el 82 % tenía 65 años o más, mientras que el 40 % tenía 75 años o más. El riesgo de ictus y hemorragia aumenta con la edad, pero el perfil riesgo-beneficio es favorable en todos los grupos de edad [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Reacciones adversas (2.7)* y *Estudios clínicos (3.2.2)*].

### **2.6.6 Insuficiencia renal**

#### *Reducción de riesgo del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular*

No se recomienda ajustar la dosis de DABIGATRÁN ETEXILATO en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada [ver *Propiedades Farmacológicas (3.2)*]. Se debe reducir la dosis de DABIGATRÁN ETEXILATO en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl 15-30 mL/min) [ver *Dosis y vía de administración (2.2)* y *Propiedades Farmacológicas (3.2)*]. No se pueden brindar recomendaciones de posología para pacientes con CrCl <15 mL/min o en diálisis.

Se debe ajustar la dosis adecuadamente en pacientes con insuficiencia renal que reciben inhibidores concomitantes de la gp-P [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Interacción con otros medicamentos (2.5)* y *Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

#### *Tratamiento y reducción del riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recurrente en pacientes adultos*

Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl ≤30 mL/min) fueron excluidos del estudio RE-COVER.

No se pueden brindar recomendaciones de dosificación para pacientes con CrCl ≤30 mL/min o en diálisis. Se debe evitar el uso de DABIGATRÁN ETEXILATO con inhibidores concomitantes de la gp-P en pacientes con CrCl < 50 mL/min [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Interacción con otros medicamentos (2.5)* y *Propiedades Farmacológicas (3.2)*].

#### *Profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos tras cirugía de reemplazo de cadera*

Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min) fueron excluidos de los estudios RE-NOVATE y RE-NOVATE II.

No se pueden brindar recomendaciones de dosificación para pacientes con CrCl <30 mL/min o en diálisis.

Se debe evitar el uso de DABIGATRÁN ETEXILATO con inhibidores concomitantes de la gp-P en pacientes con CrCl < 50 mL/min [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*, *Interacción con otros medicamentos (2.5)* y *Propiedades Farmacológicas (3.1, 3.2)*].

#### Tratamiento y reducción de riesgo del TEV recurrente en pacientes pediátricos

DABIGATRÁN ETEXILATO no se ha estudiado en pacientes pediátricos con eGFR < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La función renal reducida podría aumentar la exposición. No se pueden brindar recomendaciones de dosificación para el tratamiento de estos pacientes. Se debe evitar el uso de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en estos pacientes [ver *Dosis y vía de administración 2.2*].

#### **2.7 Reacciones adversas:**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Mayor riesgo de eventos tromبóticos tras la interrupción prematura [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*]
- Riesgo de hemorragia [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*]
- Anestesia o punción espinal/epidural [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*]
- Episodios tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes con prótesis valvulares cardíacas [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*]
- Mayor riesgo de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido con triple positividad [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*]

Las reacciones adversas más graves notificadas por el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO se relacionaron con la hemorragia [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)*].

### 2.7.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Ensayos con pacientes adultos

#### Reducción de riesgo del ictus y de la embolia sistémica con fibrilación auricular no valvular

El estudio RE-LY (Evaluación aleatorizada del tratamiento anticoagulante a largo plazo) proporcionó información de seguridad sobre el uso de dos dosis del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras y warfarina [ver *Estudios clínicos (3.2.2)*]. El número de pacientes y sus exposiciones se describen en la Tabla 2. Se presenta información limitada sobre el grupo de dosificación de 110 mg ya que esta dosis no está aprobada.

**Tabla 2 Resumen de exposición al tratamiento en el estudio RE-LY**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 110 mg dos veces al día</b>	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día</b>	<b>Warfarina</b>
Número total tratado	5983	6059	5998
Exposición			
> 12 meses	4936	4939	5193
> 24 meses	2387	2405	2470
Exposición media (meses)	20.5	20.3	21.3
Total de pacientes-años	10,242	10,261	10,659

#### *Interrupción de medicamentos en el estudio RE-LY*

Las tasas de reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron del 21 % para el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO

Cápsulas duras 150 mg y del 16 % para warfarina. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras fueron episodios gastrointestinales y hemorragia (es decir, dispepsia, náuseas, dolor abdominal superior, hemorragia gastrointestinal y diarrea)

*Hemorragia [ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)]*

La Tabla 3 muestra el número de episodios hemorrágicos mayores adjudicados durante el período de tratamiento en el estudio RE-LY, con la tasa de hemorragias por 100 sujetos-años (%). La hemorragia mayor se define como el sangrado acompañado de uno o más de los siguientes: una disminución en la hemoglobina  $\geq 2$  g/dL, una transfusión de  $\geq 2$  unidades de glóbulos rojos concentrados, sangrado en un sitio crítico o con un desenlace mortal. La hemorragia intracraneal incluyó hemorragias intracerebrales (ictus hemorrágico), subaracnoideas y subdurales.

**Tabla 3 Episodios hemorrágicos mayores adjudicados en los pacientes tratados<sup>a</sup>**

<b>Episodios</b>	<b>DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg N = 6059 n (%/año<sup>b</sup>)</b>	<b>Warfarina N = 5998 n (%/año<sup>b</sup>)</b>	<b>DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg vs. Warfarina HR (IC del 95 %)</b>
Hemorragia mayor <sup>c</sup>	350 (3.47)	374 (3.58)	0.97 (0.84, 1.12)
Hemorragia intracraneal (ICH) <sup>d</sup>	23 (0.22)	82 (0.77)	0.29 (0.18, 0.46)
Ictus hemorrágico <sup>e</sup>	6 (0.06)	40 (0.37)	0.16 (0.07, 0.37)
Otro ICH	17 (0.17)	46 (0.43)	0.38 (0.22, 0.67)
Gastrointestinal	162 (1.59)	111 (1.05)	1.51 (1.19, 1.92)
Hemorragia mortal <sup>f</sup>	7 (0.07)	16 (0.15)	0.45 (0.19, 1.10)
ICH	3 (0.03)	9 (0.08)	0.35 (0.09, 1.28)
No intracraneal <sup>g</sup>	4 (0.04)	7 (0.07)	0.59 (0.17, 2.02)

<sup>a</sup>Pacientes durante el tratamiento o dentro de los 2 días posteriores a la interrupción del tratamiento del estudio. Los episodios hemorrágicos mayores dentro de cada subcategoría se contaron una vez por paciente, pero los pacientes pueden haber contribuido episodios a múltiples subcategorías.

<sup>b</sup>Tasa anual de episodios por 100 pacientes-años =  $100 * \text{número de sujetos con episodio/sujetos-años}$ . Los sujetos-años se definen como el número acumulado de días desde la primera ingesta de medicamentos hasta la fecha del episodio, la fecha de la última ingesta de medicamentos + 2, la fecha de muerte (lo que ocurra primero) en todos los sujetos tratados dividido por 365.25. En caso de episodios recurrentes de la misma categoría, se consideró el primer episodio.

<sup>c</sup>Definido como hemorragia acompañada de uno o más de los siguientes: una disminución en la hemoglobina  $\geq 2$  g/dL, una transfusión de 2 o más unidades de glóbulos rojos concentrados, hemorragia en un sitio crítico o con desenlace mortal.

<sup>d</sup>La hemorragia intracraneal incluyó hemorragias intracerebrales (ictus hemorrágico), subaracnoideas y subdurales.

<sup>e</sup>Análisis en el tratamiento basado en la población de seguridad, en comparación con el análisis ITT presentado en la Sección 10.4 - Estudios clínicos.

<sup>f</sup>Hemorragia mortal: la hemorragia mayor adjudicada como se definió anteriormente con el investigador informó un desenlace mortal y adjudicó la muerte con causa principal de la hemorragia.

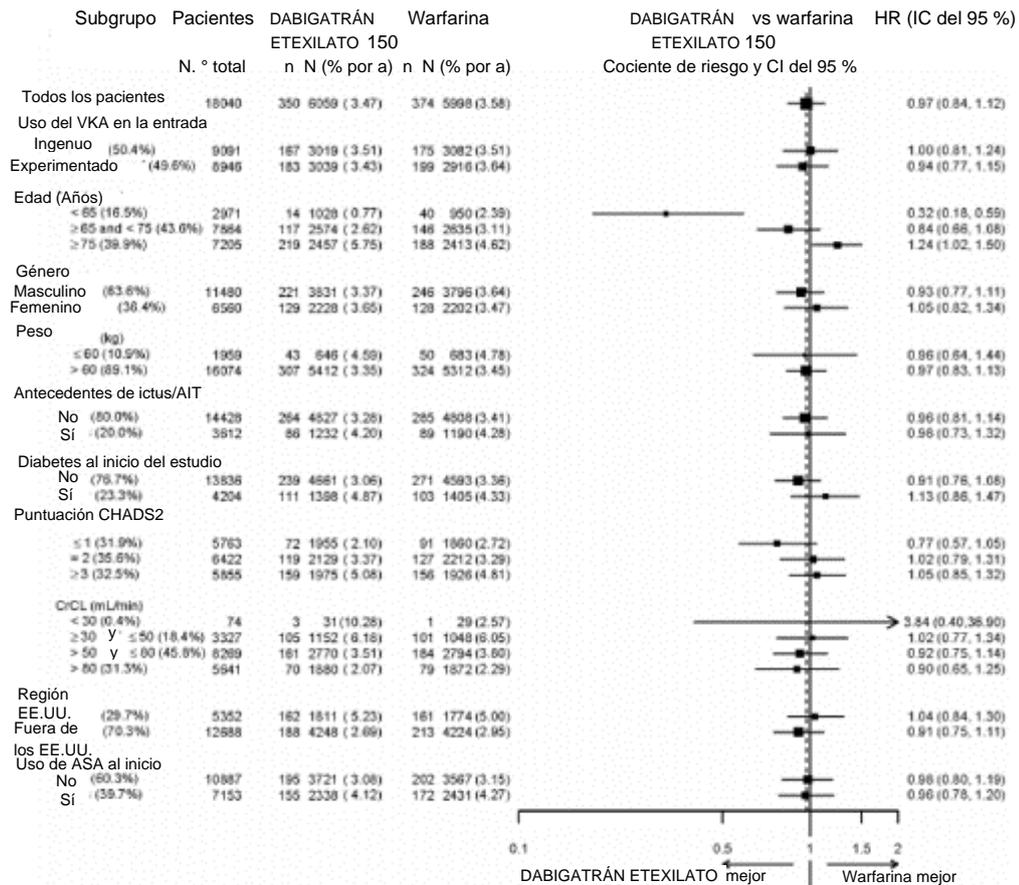
<sup>g</sup>Hemorragia mortal no intracraneal: hemorragia mayor adjudicada como se definió anteriormente y muerte adjudicada con causa principal de la hemorragia, pero sin sangrado intracraneal sintomático según la evaluación clínica del investigador.

Hubo una tasa más alta de hemorragias gastrointestinales en pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg que en pacientes que recibieron warfarina (6.6 % frente a 4.2 %, respectivamente).

El riesgo de hemorragias mayores fue similar con el tratamiento con DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg y warfarina en los principales subgrupos definidos por las características basales (ver Figura 1), con la excepción de la edad, donde hubo una tendencia hacia una mayor incidencia de hemorragias graves en el tratamiento con DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras (cociente de riesgo 1.2, IC del 95 %: 1.0 a 1.5) para pacientes  $\geq 75$  años de edad.

**Figura 1 Hemorragia mayor adjudicado por las características basales, incluyendo a los pacientes tratados con ictus hemorrágico**

Episodios hemorrágicos mayores, en tratamiento + 2 días, set de seguridad



Nota: la figura anterior presenta los efectos en varios subgrupos, todos los cuales son características basales y todos se especificaron previamente. Los límites de confianza del 95 % que se muestran no tienen en cuenta cuántas comparaciones se hicieron, ni reflejan el efecto de un factor particular después del ajuste para todos los demás factores. La homogeneidad o heterogeneidad aparente entre los grupos no deben interpretarse en exceso.

### Reacciones adversas gastrointestinales.

Los pacientes tratados con DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales (35 % vs. 24 % con warfarina). Estos fueron frecuentemente dispepsia (incluyendo dolor abdominal superior, dolor abdominal, molestias abdominales y malestar epigástrico) y síntomas similares a la gastritis (incluyendo ERGE, esofagitis, gastritis erosiva, hemorragia gástrica, gastritis hemorrágica, gastritis erosiva hemorrágica y úlcera gastrointestinal).

### Reacciones hipersensibles

En el estudio RE-LY, se notificó hipersensibilidad a medicamentos (incluyendo urticaria, erupción cutánea y prurito), edema alérgico, reacción anafiláctica y

shock anafiláctico en < 0.1 % de los pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras.

*Tratamiento y reducción del riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recurrente*

El tratamiento con DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras se estudió en 4387 pacientes en 4 ensayos fundamentales, paralelos, aleatorizados, doble ciego. Tres de estos ensayos fueron controlados de forma activa (warfarina) (RE-COVER, RE-COVER II y RE-MEDY), y un estudio (RE-SONATE) fue controlado con placebo. Las características demográficas fueron similares entre los 4 estudios fundamentales y entre los grupos de tratamiento dentro de estos estudios. Aproximadamente el 60 % de los pacientes tratados eran hombres, con una edad media de 55.1 años. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (87.7 %), 10.3 % eran asiáticos y 1.9 % eran de etnia negra con una CrCl promedio de 105.6 mL/min.

Los episodios hemorrágicos para los 4 estudios fundamentales se clasificaron como episodios hemorrágicos mayores si se aplicaba al menos uno de los siguientes criterios: hemorragia mortal, hemorragia sintomática en un área u órgano crítico (intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, hemorragia retroperitoneal, hemorragia intraarticular o hemorragia pericárdica), hemorragia que causa una disminución en el nivel de hemoglobina de 2.0 g/dL (1.24 mmol/L o más, o conduce a la transfusión de 2 o más unidades de sangre total o eritrocitos).

Los estudios RE-COVER y RE-COVER II compararon el tratamiento con DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día y warfarina para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar. Los pacientes recibieron 5-10 días de un tratamiento anticoagulante parenteral aprobada seguida de 6 meses, con exposición media de 164 días, solo tratamiento oral; warfarina se superpuso con el tratamiento parenteral. La Tabla 4 muestra el número de pacientes que experimentan episodios hemorrágicos en el análisis agrupado de los estudios RE-COVER y RE-COVER II durante el tratamiento completo, incluyendo los períodos de tratamiento parenteral y oral solo después de la aleatorización.

**Tabla 4 Episodios hemorrágicos en pacientes tratados en los estudios RE-COVER y RE-COVER II**

	<b>Episodios hemorrágicos - Período de tratamiento completo, incluyendo el tratamiento parenteral</b>		
	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día N (%)</b>	<b>Warfarina N (%)</b>	<b>Cociente de riesgo (IC del 95 %) <sup>c</sup></b>
<b>Pacientes</b>	<b>N = 2553</b>	<b>N = 2554</b>	
Episodio hemorrágico mayor <sup>a</sup>	37 (1.4)	51 (2.0)	0.73 (0.48, 1.11)
Hemorragia mortal	1 (0.04)	2 (0.1)	
Hemorragia en un área crítica u órgano	7 (0.3)	15 (0.6)	
Disminución de hemoglobina $\geq 2$ g/dL o transfusión $\geq 2$ unidades de sangre total o glóbulos rojos concentrados	32 (1.3)	38 (1.5)	
Sitios de hemorragia para MBE <sup>b</sup>			
Intracraneal	2 (0.1)	5 (0.2)	
Retroperitoneal	2 (0.1)	1 (0.04)	
Intraarticular	2 (0.1)	4 (0.2)	
Intramuscular	2 (0.1)	6 (0.2)	
Gastrointestinal	15 (0.6)	14 (0.5)	
Urogenital	7 (0.3)	14 (0.5)	
Otro	8 (0.3)	8 (0.3)	
Hemorragia no importante clínicamente relevante	101 (4.0)	170 (6.7)	0.58 (0.46, 0.75)
Cualquier hemorragia	411 (16.1)	567 (22.7)	0.70 (0.61, 0.79)

Nota: MBE puede pertenecer a más de un criterio.

<sup>a</sup>Pacientes con al menos un MBE.

<sup>b</sup>Lugar de hemorragia basado en la evaluación del investigador. Los pacientes pueden tener más de un lugar de hemorragia.

<sup>c</sup>Intervalo de confianza

La tasa de hemorragias gastrointestinales en pacientes que recibieron DABIGATRAN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg en el período de tratamiento completo fue del 3.1 % (2.4 % con warfarina).

Los estudios RE-MEDY y RE-SONATE brindaron información de seguridad sobre el uso de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras para la reducción del riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recurrente.

RE-MEDY fue un estudio de control activo (warfarina) en el que 1430 pacientes recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día después de 3 a 12 meses de régimen anticoagulante oral. Los pacientes en los estudios de tratamiento que pasaron al estudio RE-MEDY tuvieron una duración combinada del tratamiento de hasta más de 3 años, con una exposición media de 473 días. La Tabla 5 muestra el número de pacientes que experimentaron episodios hemorrágicos en el estudio.

**Tabla 5 Episodios hemorrágicos en pacientes tratados en el estudio RE-MEDY**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día N (%)</b>	<b>Warfarina N (%)</b>	<b>Cociente de riesgo (IC del 95 %)<sup>c</sup></b>
<b>Pacientes</b>	<b>N = 1430</b>	<b>N = 1426</b>	
Episodio hemorrágico mayor <sup>a</sup>	13 (0.9)	25 (1.8)	0.54 (0.25, 1.16)
Hemorragia mortal	0	1 (0.1)	
Hemorragia en un área crítica u órgano	7 (0.5)	11 (0.8)	
Disminución de hemoglobina $\geq$ 2 g/dL o transfusión $\geq$ 2 unidades	7 (0.5)	16 (1.1)	

de sangre total o glóbulos rojos concentrados			
Sitios de hemorragia para MBE <sup>b</sup>			
Intracraneal	2 (0.1)	4 (0.3)	
Intraocular	4 (0.3)	2 (0.1)	
Retroperitoneal	0	1 (0.1)	
Intraarticular	0	2 (0.1)	
Intramuscular	0	4 (0.3)	
Gastrointestinal	4 (0.3)	8 (0.6)	
Urogenital	1 (0.1)	1 (0.1)	
Otro	2 (0.1)	4 (0.3)	
Hemorragia no importante clínicamente relevante	71 (5.0)	125 (8.8)	0.56 (0.42, 0.75)
Cualquier hemorragia	278 (19.4)	373 (26.2)	0.71 (0.61, 0.83)

Nota: MBE puede pertenecer a más de un criterio.

<sup>a</sup>Pacientes con al menos un MBE.

<sup>b</sup>Lugar de hemorragia basado en la evaluación del investigador. Los pacientes pueden tener más de un lugar de hemorragia.

<sup>c</sup>Intervalo de confianza

En el estudio RE-MEDY, la tasa de hemorragias gastrointestinales en pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras 150 mg fue del 3.1 % (2.2 % con warfarina).

RE-SONATE fue un estudio controlado con placebo en el que 684 pacientes recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras 150 mg dos veces al día después de 6 a 18 meses de régimen anticoagulante oral. Los pacientes en los estudios de tratamiento que pasaron al estudio RE-SONATE tuvieron una duración combinada del tratamiento de hasta 9 meses, con una exposición media de 165 días. La tabla 6 muestra el número de pacientes que experimentaron episodios hemorrágicos en el estudio

**Tabla 6. Episodios hemorrágicos en pacientes tratados en el estudio RE-SONATE**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día N (%)</b>	<b>Warfarina N (%)</b>	<b>Cociente de riesgo (IC del 95 %)<sup>c</sup></b>
<b>Pacientes</b>	<b>N = 684</b>	<b>N = 659</b>	
Episodio hemorrágico mayor <sup>a</sup>	2 (0.3)	0	
Hemorragia en un área crítica u órgano	0	0	
Gastrointestinal <sup>b</sup>	2 (0.3)	0	
Hemorragia no importante clínicamente relevante	34 (5.0)	13 (2.0)	2.54 (1.34, 4.82)
Cualquier hemorragia	72 (10.5)	40 (6.1)	1.77 (1.20, 2.61)

Nota: MBE puede pertenecer a más de un criterio.

<sup>a</sup>Pacientes con al menos un MBE.

<sup>b</sup>Lugar de hemorragia basado en la evaluación del investigador. Los pacientes pueden tener más de un lugar de hemorragia.

<sup>c</sup>Intervalo de confianza

En el estudio RE-SONATE, la tasa de hemorragias gastrointestinales en pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras 150 mg fue del 0.7 % (0.3 % con placebo).

#### *Eventos clínicos de infarto de miocardio*

En los estudios del TEV con control activo, se informó una tasa más alta de infarto de miocardio clínico en pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras [20 (0.66 por 100 pacientes-años)] que en los que recibieron warfarina [5 (0.17 por 100 pacientes-año)]. En el estudio controlado con placebo, se informó una tasa similar de infarto de miocardio clínico no mortal y mortal en pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras [1 (0.32 por 100 pacientes-años)] y en aquellos que recibieron placebo [1 (0.34 por 100 pacientes-años)].

### *Reacciones adversas gastrointestinales*

En los cuatro estudios fundamentales, los pacientes tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg tuvieron una incidencia similar de reacciones adversas gastrointestinales (24.7 % vs. 22.7 % con warfarina). La dispepsia (incluyendo el dolor abdominal superior, dolor abdominal, molestias abdominales y molestias epigástricas) se produjo en pacientes tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en un 7.5 % vs. 5.5 % con warfarina y síntomas similares a la gastritis (incluyendo gastritis, ERGE, esofagitis, gastritis erosiva y hemorragia gástrica) ocurrieron en 3.0 % vs. 1.7 %, respectivamente.

### *Reacciones hipersensibles*

En los 4 estudios fundamentales, se notificó hipersensibilidad a medicamentos (incluyendo urticaria, erupción cutánea y prurito), edema alérgico, reacción anafiláctica y shock anafiláctico en el 0.1 % de los pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas dura.

### *Profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar tras cirugía de reemplazo de cadera*

El tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras se estudió en 5476 pacientes, aleatorizados y tratado en dos ensayos de no inferioridad doble ciego, con control activo (RE-NOVATE y RE-NOVATE II). Las características demográficas fueron similares en los dos estudios y entre los grupos de tratamiento dentro de estos estudios. Aproximadamente el 45.3 % de los pacientes tratados eran hombres, con una edad media de 63.2 años. La mayoría de los pacientes eran caucásico (96.1 %), 3.6 % eran asiáticos y 0.3 % eran de etnia negra con una CrCl promedio de 92 mL/min.

Los episodios hemorrágicos para los estudios RE-NOVATE y RE-NOVATE II se clasificaron como episodios hemorrágicos mayores si se aplica al menos uno de los siguientes criterios: hemorragia mortal, hemorragia sintomática en un área u órgano crítico (hemorragia intraocular, intracraneal, intraespinal o retroperitoneal), hemorragia que provoca una disminución en el nivel de hemoglobina de 2.0 g/dL (1.24 mmol/L) o más, o que conduce a la transfusión de 2 o más unidades de sangre total o eritrocitos, lo que requiere el cese del tratamiento o que conduzcan a una nueva operación.

El estudio RE-NOVATE comparó el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 75 mg por vía oral 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguido de 150 mg una vez al día, DABIGATRÁN ETEXILATO cápsulas duras 110 mg administrados por vía oral 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos de 220 mg una vez al día y 40 mg de enoxaparina por vía subcutánea una vez al día iniciada la noche anterior a la cirugía para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes tras cirugía de reemplazo de cadera. El estudio RE-NOVATE II comparó el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 110 mg por vía oral 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguido de 220 mg una vez al día y 40 mg de enoxaparina por vía subcutánea una vez al día iniciada la noche anterior a la cirugía para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes tras cirugía de reemplazo de cadera. En los estudios RE-NOVATE y RE-NOVATE II, los pacientes recibieron 28-35 días del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras o enoxaparina con una mediana de exposición de 33 días. Las tablas 7 y 8 muestran el número de pacientes que experimentan episodios hemorrágicos en el análisis de RE-NOVATE y RE-NOVATE II.

**Tabla 7 Episodios hemorrágicos en pacientes tratados en el estudio RE-NOVATE**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 220 mg N (%)</b>	<b>Enoxaparina N (%)</b>
<b>Pacientes</b>	<b>N = 1146</b>	<b>N = 1154</b>
Episodio hemorrágico mayor	23 (2.0)	18 (1.6)
Hemorragia no importante clínicamente relevante	48 (4.2)	40 (3.5)
Cualquier hemorragia	141 (12.3)	132 (11.4)

**Tabla 8 Episodios hemorrágicos en pacientes tratados en el estudio RE-NOVATE II**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 220 mg N (%)</b>	<b>Enoxaparina N (%)</b>
<b>Pacientes</b>	<b>N = 1010</b>	<b>N = 1003</b>
Episodio hemorrágico mayor	14 (1.4)	9 (0.9)
Hemorragia no importante clínicamente relevante	26 (2.6)	20 (2.0)
Cualquier hemorragia	98 (9.7)	83 (8.3)

En los dos estudios, la tasa de hemorragias gastrointestinales importantes en pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras y enoxaparina fue la misma (0.1 %) y para cualquier hemorragia gastrointestinal fue de 1.4 % para el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 220 mg y 0.9 % para enoxaparina.

*Reacciones adversas gastrointestinales*

En los dos estudios, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales en pacientes tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 220 mg y enoxaparina fue del 39.5 % y 39.5 %, respectivamente. La dispepsia (incluyendo el dolor abdominal superior, dolor abdominal, molestias abdominales y molestias epigástricas) se produjo en pacientes tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 220 mg en 4.1 % vs. 3.8 % en enoxaparina y síntomas similares a la gastritis (incluyendo gastritis, ERGE, esofagitis, gastritis erosiva y hemorragia gástrica) ocurrió a 0.6 % vs. 1.0 %, respectivamente.

*Reacciones hipersensibles*

En los dos estudios, se notificó hipersensibilidad a medicamentos (como urticaria, erupción cutánea y prurito) en el 0.3 % de los pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 220 mg.

### *Eventos clínicos de infarto de miocardio*

En los dos estudios, se notificó infarto de miocardio clínico en 2 (0.1 %) de pacientes que recibieron el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 220 mg y 6 (0.3 %) de pacientes que recibieron enoxaparina.

### Ensayos con pacientes pediátricos

#### *Tratamiento del TEV en pacientes pediátricos*

La seguridad de DABIGATRÁN ETEXILATO en el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos se estudió en un ensayo de fase III (DIVERSITY). El estudio DIVERSITY fue un ensayo aleatorizado, abierto, con control activo y de grupos paralelos que comparó DABIGATRÁN ETEXILATO con el estándar de atención - SOC (antagonistas de la vitamina K, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux). Hubo 266 pacientes pediátricos que recibieron el tratamiento del estudio, 176 pacientes fueron tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO y 90 pacientes tratados conforme al SOC. Los pacientes tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación de DABIGATRÁN ETEXILATO adecuada para su edad (cápsulas, pellets o solución oral) dos veces al día.

Los pacientes tenían una mediana de edad de 14 años (rango: 0-17 años), el 92 % eran caucásicos y la mitad de los pacientes eran hombres (50 %). Después de al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral, la mediana de duración del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO fue de 85 días (rango: 1-105). Los pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fueron excluidos del ensayo.

#### *Hemorragia*

En la Tabla 9 se presentan los datos sobre hemorragia mayor adjudicada, hemorragia no mayor clínicamente relevante (CRNM) y episodios de hemorragia menor, para el grupo DABIGATRÁN ETEXILATO y el grupo SOC en el estudio DIVERSITY. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido hasta el primer episodio hemorrágico mayor.

**Tabla 9 Resumen de todos los episodios hemorrágicos adjudicados durante el período de tratamiento en el estudio DIVERSITY**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO N (%)</b>	<b>Estándar de atención (SOC) N (%)</b>
<b>Pacientes</b>	<b>N = 176</b>	<b>N=90</b>
Episodio de hemorragia mayor <sup>1</sup>	4 (2.3)	2 (2.2)
Hemorragia mortal	0	1 (1.1)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	2 (1.1)	1 (1.1)
Hemorragia menor	33 (19)	21 (23)
Hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	6 (3.4)	3 (3.3)
Cualquier hemorragia	38 (22)	22 (24)

<sup>1</sup>Episodio de hemorragia mayor si se aplica al menos uno de los siguientes criterios: hemorragia mortal, hemorragia sintomática en una zona u órgano crítico (intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, hemorragia retroperitoneal, hemorragia intraarticular o hemorragia pericárdica), hemorragia que provoca una caída en el nivel de hemoglobina de 2.0 g/dL (1.24 mmol/L) o más, o que conlleva a una transfusión de 2 o más unidades de sangre completa o glóbulos rojos.

Las tasas de hemorragia específicas de cada zona fueron comparables entre los dos grupos, con la excepción de la tasa de hemorragias gastrointestinales (5.7 % en el grupo de DABIGATRÁN ETEXILATO frente a 1.8 % en el grupo de SOC).

#### *Reacciones adversas gastrointestinales*

La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales para los pacientes tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO y SOC fue del 32 % y el 12 %, respectivamente, con lo siguiente en  $\geq 5$  % de los pacientes tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO: dispepsia (incluyendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico a largo plazo, disminución del pH gástrico y esofagitis) en el 9 % (frente al 2 %), dolor abdominal en la parte superior en el 5 % (frente al 1 %), vómitos en el 8 % (frente al 2 %), náuseas en el 5 % (frente al 4%) y diarrea en el 5 % (frente al 1%).

### Reducción de riesgo del TEV recurrente en pacientes pediátricos

La seguridad de DABIGATRÁN ETEXILATO en la reducción de riesgo del TEV recurrente en pacientes pediátricos se estudió en un ensayo abierto de un solo grupo (Estudio de fase 2). El Estudio de fase 2 se inscribieron a pacientes que requerían más anticoagulación debido a la presencia de un factor de riesgo clínico después de completar el tratamiento inicial para el TEV confirmado (durante al menos 3 meses) o después de completar el estudio DIVERSITY y recibieron DABIGATRÁN ETEXILATO hasta que se resolvió el factor de riesgo clínico, o hasta un máximo de 12 meses. Hubo 213 pacientes pediátricos tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO, de manera similar al ensayo DIVERSITY.

Los pacientes tenían una mediana de edad de 14 años (rango: 0-18 años), el 91 % eran caucásicos y el 55 % de los pacientes eran hombres. Los pacientes previamente inscritos en el estudio DIVERSITY representaron el 43 % de los pacientes inscritos en el Estudio de fase 2 (29 % del grupo de DABIGATRÁN ETEXILATO y 14 % del grupo de SOC). La mediana de duración del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO en el Estudio de fase 2 fue de 42 semanas (rango: 0 - 56 semanas), con un 45 % de los pacientes que completaron la duración prevista de 12 meses, un 17 % que interrumpió el tratamiento debido a la resolución de los factores de riesgo del TEV, un 12 % que interrumpió el tratamiento debido al fallo en alcanzar la concentración objetivo de Dabigatrán y un 6 % tuvo un acontecimiento adverso que provocó la interrupción.

Durante el período de tratamiento del Estudio de fase 2, 3 pacientes (1.4 %) tuvieron un episodio de hemorragia mayor, 3 pacientes (1.4 %) tuvieron un episodio de hemorragia no mayor clínicamente relevante y 44 pacientes (20 %) tuvieron un episodio de hemorragia menor. Las reacciones adversas más frecuentes y relacionadas con el fármaco fueron dispepsia (5 %), epistaxis (3.3 %), náuseas (3.3 %) y menorragia (2.8 %).

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos fue generalmente consistente con el de los pacientes adultos.

### **2.7.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de DABIGATRÁN ETEXILATO. Debido a que estas reacciones

se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de DABIGATRÁN ETEXILATO: angioedema, trombocitopenia, úlcera esofágica, alopecia, neutropenia, agranulocitosis.

### **2.8 Sobredosis y tratamiento:**

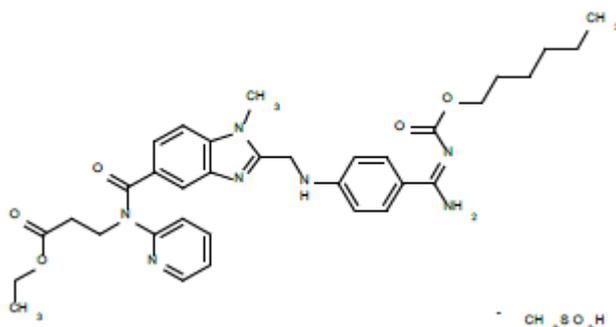
La sobredosis accidental puede causar complicaciones hemorrágicas. En caso de complicaciones hemorrágicas, se debe iniciar el soporte clínico adecuado, se debe suspender el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO y se debe investigar el origen del sangrado. Un agente de reversión específico (idarucizumab) está disponible para pacientes adultos.

Dabigatrán se excreta principalmente por vía renal con una unión baja a proteínas plasmáticas de aproximadamente el 35%. La hemodiálisis puede eliminar la concentración de Dabigatrán; sin embargo, los datos que respaldan este enfoque son limitados. Al usar un dializador de alto flujo, un flujo sanguíneo de 200 mL/min y un flujo de dializado de 700 mL/min, aproximadamente el 49 % de Dabigatrán total puede eliminarse del plasma durante 4 horas. Con el mismo flujo de dializado, se puede eliminar aproximadamente el 57 % usando un flujo sanguíneo del dializador de 300 mL/min, sin que se observe un aumento apreciable en la eliminación del flujo sanguíneo más elevado. Tras el cese de la hemodiálisis, se observa un efecto de redistribución aproximadamente del 7 % al 15 %. Se esperaría que el efecto de la diálisis sobre la concentración plasmática de Dabigatrán varíe según las características específicas del paciente. La medición del aPTT o del ECT puede ayudar a guiar el tratamiento [ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4) y Propiedades Farmacológicas (3.1)].

### **2.9 DESCRIPCIÓN**

El nombre químico de Dabigatrán Etexilato Mesilato, un inhibidor directo de la trombina, es  $\beta$ -alanina, N-[[2-[[[4-[[[(hexiloxi)carbonil]amino]iminometil]fenil]amino]metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]-N-2-piridinil-, éster etílico, metanosulfonato. La fórmula empírica es

C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> · CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S y el peso molecular es 723.86 (sal mesilato), 627.75 (base libre). La fórmula estructural es:



Dabigatrán Etxilato Mesilato es un polvo amarillo-blanco a amarillo. Una solución saturada en agua pura tiene una solubilidad de 1.8 mg/mL. Es totalmente soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol y moderadamente soluble en isopropanol.

### 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

#### 3.1 Mecanismo de acción

Dabigatrán y su forma acilglucurónidos son inhibidores directos y competitivos de la trombina. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno en fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. Los restos activos inhiben tanto la trombina libre como la trombina unida a fibrina, y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

#### 3.2 Propiedades farmacodinamias:

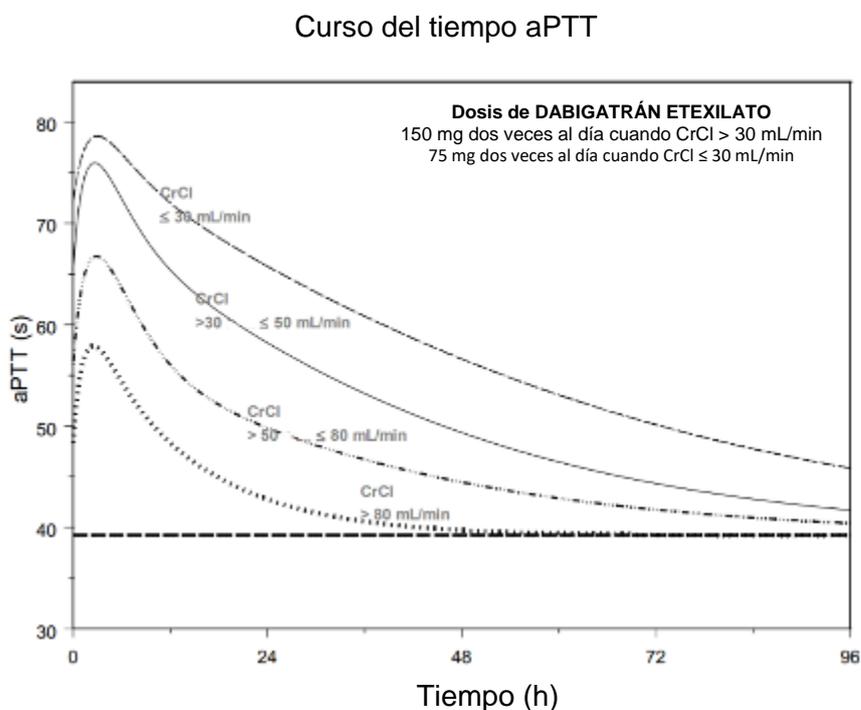
A las dosis terapéuticas recomendadas, Dabigatrán Etxilato prolonga los marcadores de coagulación como el aPTT, el ECT y el TT. El INR es relativamente insensible en la exposición a Dabigatrán y no puede interpretarse de la misma manera que se usa para el monitoreo de warfarina.

#### Pacientes adultos

EL ensayo del aPTT brinda una estimación del efecto anticoagulante del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO. En la Figura 2 se muestra el curso de tiempo promedio para los efectos sobre el aPTT, después de los regímenes de dosificación aprobados en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal. Las curvas representan niveles medios sin intervalos de confianza; Se

deben esperar variaciones al medir el aPTT. Si bien no se puede brindar asesoramiento sobre el nivel de recuperación del aPTT necesario en un entorno clínico particular, las curvas se pueden usar para estimar el tiempo para llegar a un nivel particular de recuperación, incluso cuando el tiempo transcurrido desde la última dosis del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO no es precisamente conocido. En el ensayo RE-LY, la mediana (10<sup>mo</sup> a 90<sup>no</sup> percentil) a través del aPTT en pacientes que recibieron la dosis de 150 mg fue de 52 (40 a 76) segundos.

**Figura 2 Curso de tiempo promedio para los efectos de Dabigatrán en el aPTT, siguiendo los regímenes de dosificación del tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO aprobados en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal\***



\*Simulaciones basadas en datos PK de un estudio en pacientes con insuficiencia renal y relaciones PK/aPTT derivadas del estudio RE-LY; La prolongación del aPTT en RE-LY se midió centralmente en plasma de citrato usando reactivo PTT Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania. Puede haber diferencias cuantitativas entre varios métodos establecidos para la evaluación del aPTT.

El grado de actividad anticoagulante también se puede evaluar mediante el tiempo de coagulación de ecarina (ECT). Este ensayo es una medida más específica del efecto de Dabigatrán que el tiempo de tromboplastina parcial

activada (aPTT). En el ensayo RE-LY, la mediana del ECT (10<sup>mo</sup> al 90<sup>no</sup> percentil) en pacientes que recibieron la dosis de 150 mg fue de 63 (44 a 103) segundos.

En pacientes con cirugía ortopédica de cadera, la respuesta máxima del aPTT (E<sub>max</sub>) a Dabigatrán y el aPTT basal fueron mayores poco después de la cirugía que en puntos posteriores (por ejemplo,  $\geq 3$  días tras la cirugía).

#### Pacientes pediátricos

Al igual que en los pacientes adultos, existe una correlación entre las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y el grado de su efecto anticoagulante en los pacientes pediátricos con tromboembolismo venoso. Los parámetros dTT y ECT aumentaron en proporción lineal directa a la concentración plasmática de dabigatrán, mientras que la prolongación del aPTT aumenta de forma no lineal con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Se observaron relaciones PK/PD similares para aPTT, ECT y dTT en todos los grupos de edad de pacientes pediátricos (de 26 días a < 18 años de edad) y entre los pacientes pediátricos y adultos con tromboembolismo venoso. Esta similitud en la relación PK/PD sugiere que se espera una relación exposición-respuesta similar para el tratamiento con dabigatrán etexilato en los grupos de edad de los pacientes pediátricos y adultos.

#### Electrofisiología cardíaca

No se observó prolongación del intervalo QTc con Dabigatrán Etexilato a dosis de hasta 600 mg.

### **3.3 Propiedades farmacocinéticas:**

Dabigatrán Etexilato Mesilato se absorbe como éster de Dabigatrán Etexilato. El éster se hidroliza luego, formando Dabigatrán, fracción activa. Dabigatrán se metaboliza a cuatro acilglucurónidos diferentes y tanto los glucurónidos como Dabigatrán tienen una actividad farmacológica similar. La farmacocinética descrita aquí se refiere a la suma de Dabigatrán y sus glucurónidos. Dabigatrán muestra una farmacocinética proporcional a la dosis en sujetos sanos y pacientes en el rango de dosis de 10 a 400 mg. Administrado dos veces al día, el factor de acumulación de dabigatrán en adultos y niños es de aproximadamente dos.

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de Dabigatrán después de la administración oral de Dabigatrán Etxilato es de aproximadamente 3 a 7 %. Dabigatrán Etxilato es un sustrato del transportador de eflujo de la gp-P. Tras la administración oral de Dabigatrán Etxilato en voluntarios sanos, la  $C_{m\acute{a}x}$  ocurre 1 hora posterior a la administración en ayunas. La administración conjunta de DABIGATRÁN ETEXILATO con una comida rica en grasas retrasa el tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  en aproximadamente 2 horas, pero no tiene ningún efecto sobre la biodisponibilidad de Dabigatrán; DABIGATRÁN ETEXILATO puede administrarse con o sin alimentos.

La biodisponibilidad oral de DABIGATRÁN ETEXILATO aumenta en un 75 % cuando los pellets se toman sin el recubrimiento de la cápsula dura en comparación con la formulación de la cápsula dura intacta según un estudio de biodisponibilidad relativa de dosis única. Por lo tanto, DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras no deben romperse, masticarse ni abrirse antes de su administración.

DABIGATRÁN ETEXILATO está disponible en cápsulas duras. Las indicaciones aprobadas y los grupos de edad previstos no son los mismos. La absorción oral de dabigatrán etxilato depende de la formulación. En estado estacionario, los pellets orales de dabigatrán etxilato muestran una biodisponibilidad relativa un 37 % mayor en adultos sanos en comparación con dabigatrán etxilato cápsulas duras según un estudio de biodisponibilidad relativa de dosis múltiples. Además, la biodisponibilidad relativa entre las dos formas de dosificación depende de la edad. La biodisponibilidad relativa observada en adultos no se puede trasladar a pediatría.

### Distribución

Dabigatrán se une aproximadamente en un 35 % a las proteínas plasmáticas humanas. La división de glóbulos rojos en plasma de Dabigatrán medida como radioactividad total es inferior a 0.3. El volumen de distribución de dabigatrán es de 50 a 70 L.

### Eliminación

Dabigatrán se excreta principalmente en la orina. El aclaramiento renal de Dabigatrán es el 80 % del aclaramiento total tras la administración intravenosa.

Después de la administración oral de Dabigatrán radiomarcado, el 7 % de la radiactividad se recupera en la orina y el 86 % en las heces. La semivida de Dabigatrán en pacientes sanos es de 12 a 17 horas. La simulación farmacocinética poblacional muestra que la semivida terminal en pacientes pediátricos es de 12 a 14 horas.

### Metabolismo

Tras la administración oral, Dabigatrán Etxilato se convierte en dabigatrán. La escisión de Dabigatrán Etxilato por hidrólisis catalizada por esterasas al Dabigatrán principal activo constituye la reacción metabólica predominante. Dabigatrán no es un sustrato, inhibidor o inductor de las enzimas CYP450. Dabigatrán está sujeto a conjugación formando acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O y 4-O-acilglucurónido, y cada uno constituye menos del 10 % de Dabigatrán total en plasma.

### Poblaciones específicas

#### *Pacientes pediátricos*

La farmacocinética de dabigatrán se caracterizó en dos estudios clínicos (DIVERSITY y Estudio de fase 2) tras múltiples dosis en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. En pacientes pediátricos que recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras (de 8 a 18 años de edad), la media geométrica observada de la concentración mínima en estado estacionario fue de 97.9 ng/mL (63.7 a 151 ng/mL, percentil 10<sup>mo</sup> a 90<sup>mo</sup>) en comparación a la media geométrica de la concentración mínima en estado estacionario de 59.7 ng/mL (26.3 a 146 ng/mL, percentil 10<sup>mo</sup> a 90<sup>mo</sup>) observada en pacientes adultos con TVP/EP.

#### *Insuficiencia renal*

Un estudio abierto de un solo centro de grupos paralelos comparó la farmacocinética de Dabigatrán en sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que recibieron una dosis única de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg. La exposición a Dabigatrán aumenta con la gravedad del deterioro de la función renal (Tabla 10). Se observaron hallazgos similares en los ensayos RELY, RE-COVER y RE-NOVATE II.

**Tabla 10. Impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Dabigatrán**

<b>Función renal</b>	<b>CrCl (mL/min)</b>	<b>Aumento de AUC</b>	<b>Aumento en la C<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
<b>Normal</b>	≥ 80	1x	1x	13
<b>Leve</b>	50-80	1.5x	1.1x	15
<b>Moderada</b>	30-50	3.2x	1.7x	18
<b>Grave*</b>	15-30	6.3x	2.1x	27

\*Los pacientes con insuficiencia renal grave no se estudiaron en RE-LY, RE-COVER y RE-NOVATE II. Las recomendaciones de dosificación en sujetos con insuficiencia renal grave se basan en modelos farmacocinéticos [ver Dosis y vía de administración (2.2) y Uso en poblaciones especiales (2.6)].

#### *Insuficiencia hepática*

La administración de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) mostró una gran variabilidad entre sujetos, pero no hay evidencia de un cambio constante en la exposición o en la farmacodinámica.

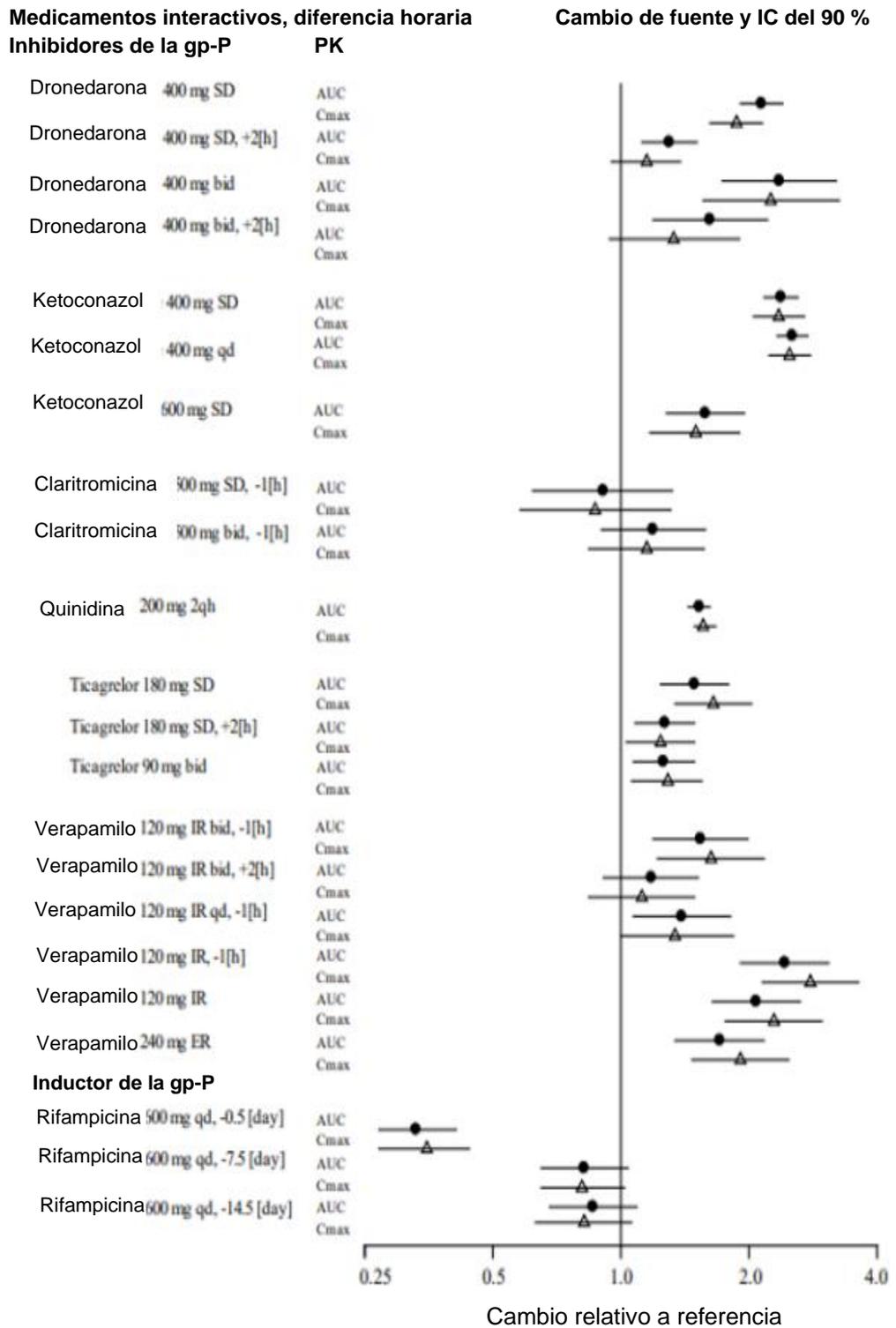
#### Interacción con otros medicamentos

En las Figuras 3.1 y 3.2 se muestra un resumen del efecto de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la exposición a dabigatrán en sujetos adultos sanos.

En los pacientes tras cirugía ortopédica de cadera, se dispone de datos clínicos limitados con inhibidores de la gp-P.

**Figuras 3.1 Efecto de los fármacos inhibidores o inductores de la gp-P (rifampicina) sobre la exposición máxima y total a Dabigatrán (C<sub>máx</sub> y AUC). Se muestran las razones medias geométricas (Ratios) y el intervalo de confianza del 90 % (IC del 90 %). Se administran la dosis y la frecuencia de dosificación del autor y Dabigatrán Etexilato, así como**

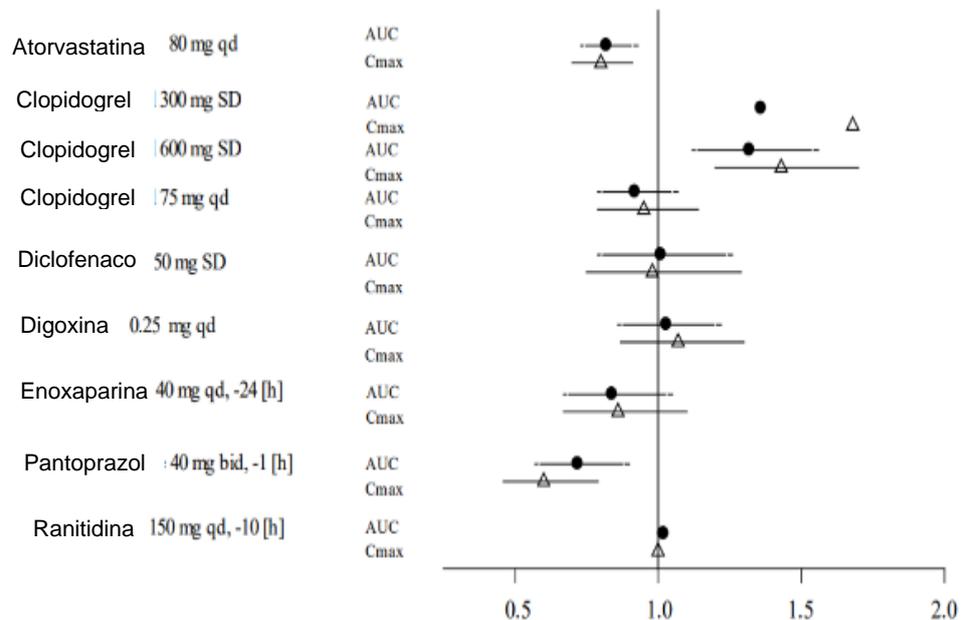
**el momento de la dosis del autor en relación a la dosis de Dabigatrán Etexilato (Diferencia de tiempo)**



**Figura 3.2 Efecto del inhibidor o inductor de la no gp-P, otros fármacos, sobre la exposición máxima y total a Dabigatrán ( $C_{max}$  y AUC). Se muestran las razones medias geométricas (Ratios) y el intervalo de confianza del 90 % (IC del 90 %). Se administran la dosis y la frecuencia de dosificación del autor y dabigatrán etexilato, así como el momento de la dosis del autor en relación a la dosis de Dabigatrán Etexilato (Diferencia de tiempo)**

**Medicamentos interactivos, PK diferencia horaria**

**Cambio de fuente y IC del 90 %**



Cambio relativo a referencia

En el estudio RE-LY, también se recogieron muestras de plasma de Dabigatrán. El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2 y digoxina no cambió apreciablemente la concentración mínima de Dabigatrán.

#### *Impacto de Dabigatrán en otros medicamentos*

En estudios clínicos que exploraron CYP3A4, CYP2C9, gp-P y otras vías, Dabigatrán no alteró significativamente la farmacocinética de amiodarona, atorvastatina, claritromicina, diclofenaco, clopidogrel, digoxina, pantoprazol o ranitidina.

### **3.3 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **3.3.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

Dabigatrán no fue carcinogénico cuando se administró vía sonda oral a ratones y ratas por hasta 2 años. Las dosis más altas probadas (200 mg/kg/día) en ratones y ratas fueron aproximadamente 3.6 y 6 veces, respectivamente, la exposición humana a MRHD de 300 mg/día según las comparaciones del AUC.

Dabigatrán no fue mutagénico en los ensayos *in vitro*, incluidos los ensayos de reversión bacteriana, el ensayo de linfoma de ratón y el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, y el ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas.

En el estudio de fertilidad en ratas con dosis de sonda oral de 15, 70 y 200 mg/kg, los machos fueron tratados durante 29 días antes del apareamiento, durante el apareamiento hasta la terminación programada, y las hembras fueron tratadas 15 días antes del apareamiento hasta el día 6 de gestación. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina a 200 mg/kg o de 9 a 12 veces la exposición humana a MRHD de 300 mg/día según las comparaciones del AUC. Sin embargo, el número de implantes disminuyó en las hembras que recibieron 70 mg/kg, o 3 veces la exposición humana en MRHD según las comparaciones del AUC.

### **3.4 ESTUDIOS CLÍNICOS**

#### **3.4.1 Reducción de riesgo del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular**

La evidencia clínica de la eficacia de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras deriva del estudio RE-LY (Evaluación aleatorizada del tratamiento anticoagulante a largo plazo), un ensayo multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con grupos paralelos de dos dosis ciegas de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras (110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina (dosificada al INR objetivo de 2 a 3) en pacientes con fibrilación auricular no valvular, persistente, paroxística o permanente y uno o más de los siguientes factores de riesgo adicionales:

- Ictus previo, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica
- Fracción de eyección ventricular izquierda <40 %
- Insuficiencia cardíaca sintomática,  $\geq$  Clase 2 de New York Heart Association
- Edad  $\geq$  75 años
- Edad  $\geq$  65 años y uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad de las arterias coronarias (CAD) o hipertensión

El objetivo principal del presente estudio fue determinar si DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras era no inferior a warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración combinado de ictus (isquémico y hemorrágico) y de embolia sistémica. El estudio se diseñó para garantizar que DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras conservara más del 50 % del efecto de la warfarina según lo establecido por ensayos aleatorizados anteriores controlados con placebo de warfarina en la fibrilación auricular. También se analizó la superioridad estadística.

Un total de 18.113 pacientes fueron aleatorizados y seguidos durante una media de edad de 2 años. La media de edad de los pacientes fue de 71.5 años y el índice CHADS<sub>2</sub> medio fue de 2.1. La población de pacientes fue de un 64 % de hombres, un 70 % de caucásicos, un 16 % de asiáticos y un 1 % de etnia negra. El veinte por ciento de los pacientes presentaban antecedentes del ictus o del AIT y el 50 % eran antagonistas de la vitamina K (AVK) ingenuos, definidos como exposición total de menos de 2 meses a un AVK. El treinta y dos por ciento de la población nunca había estado expuesto a un AVK. Las enfermedades concomitantes de los pacientes en este ensayo incluyeron hipertensión 79 %, diabetes 23 % y CAD 28 %. Al inicio del estudio, el 40 % de los pacientes tomaban aspirina y el 6 % tomaban clopidogrel. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (INR 2 a 3) fue de un 64 %.

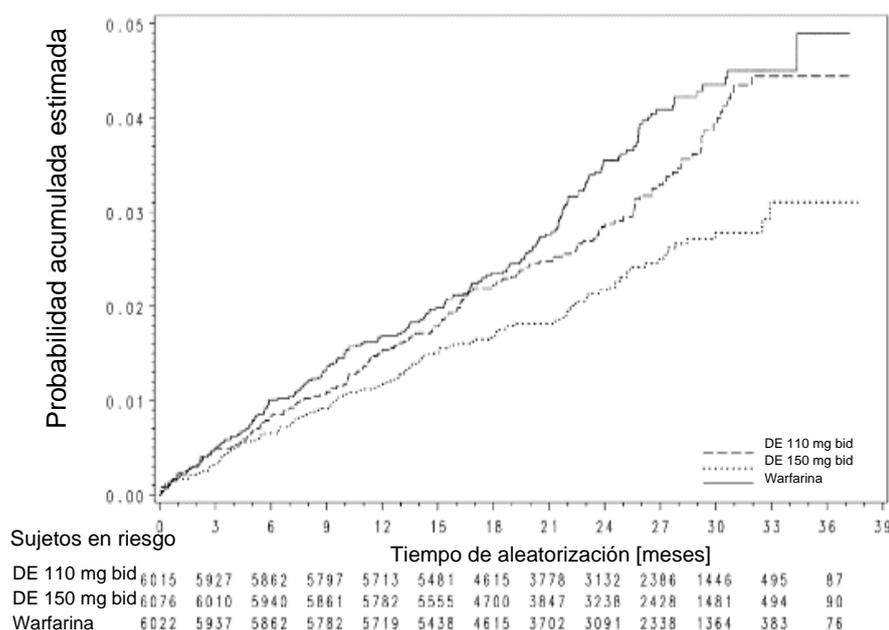
En relación a warfarina y a DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 110 mg dos veces al día, DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día redujo significativamente el criterio de valoración compuesto primario del ictus y de la embolia sistémica (ver Tabla 11 y Figura 4).

**Tabla 11 Primera aparición del ictus o de la embolia sistémica en el estudio RE-LY\***

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día</b>	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 110 mg dos veces al día</b>	<b>Warfarina</b>
Sujetos aleatorizados	6076	6005	6022
Pacientes (% por año) con episodios	135 (1.12 %)	183 (1.54 %)	203 (1.72 %)
Cociente de riesgos vs. warfarina (IC del 95 %)	0.65 (0.52, 0.81)	0.89 (0.73, 1.09)	
Valor de P para la superioridad	0.0001	0.27	
Cociente de riesgos vs. DABIGATRÁN ETEXILATO 110 mg (IC del 95 %)	0.72 (0.58, 0.91)		
Valor de P para la superioridad	0.005		

\*ITT aleatorio

**Figura 4 Estimación de la curva de Kaplan-Meier del tiempo de la primera aparición del ictus o de la embolia sistémica**



Las contribuciones de los componentes del criterio de valoración compuesto, incluyendo el ictus por subtipo, se muestran en la Tabla 12. El efecto del tratamiento fue principalmente una reducción en el ictus. DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día fue superior en la reducción de los ictus isquémicos y hemorrágicos en relación a la warfarina.

**Tabla 12 Ictus y embolia sistémica en el estudio RE-LY**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día</b>	<b>Warfarina</b>	<b>Cociente de riesgos vs. warfarina (IC del 95 %)</b>
Sujetos aleatorizados	6076	6022	
Ictus	123	187	0.64 (0.51, 0.81)
Ictus isquémico	104	134	0.76 (0.59, 0.98)

Ictus hemorrágico	12	45	0.26 (0.14, 0.49)
Embolia sistémica	13	21	0.61 (0.30, 1.21)

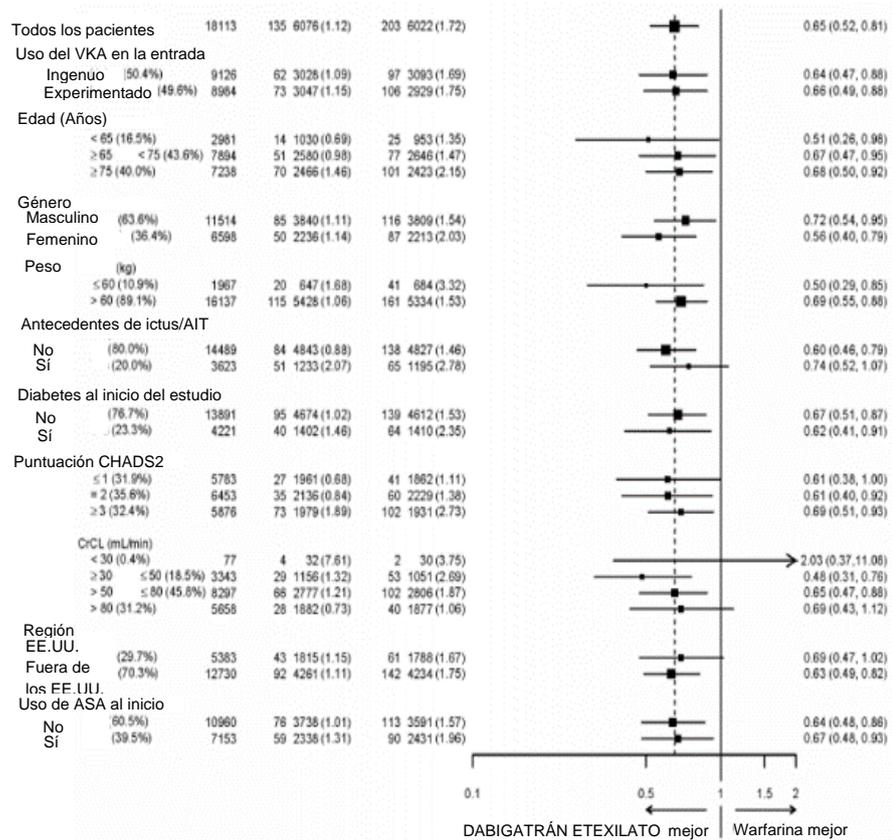
En el ensayo RE-LY, la tasa de mortalidad por todas las causas fue menor con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg que con warfarina (3.6 % por año vs. 4.1 % por año). La tasa de muerte vascular fue menor con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg en comparación con warfarina (2.3 % por año vs. 2.7 % por año). Las tasas de mortalidad no vascular fueron similares en los grupos de tratamiento.

La eficacia de DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día fue generalmente consistente en los principales subgrupos (ver Figura 5).

**Figura 5 Cociente de riesgos del ictus y de la embolia sistémica por características basales\***

**Ictus/SEE, período de estudio, conjunto aleatorio**

Subgrupo	Pacientes N. ° total	DABIGATRÁN ETEXILATO 150 mg N (% por a)	Warfarina n N (% por a)	DABIGATRÁN ETEXILATO 150 vs warfarina Cociente de riesgo y Ci del 95 %	HR (IC del 95 %)
----------	-------------------------	---	----------------------------	--	------------------



\*ITT Aleatorio

Nota: la figura anterior presenta los efectos en varios subgrupos, todos los cuales son características basales y todos fueron especificados previamente. Los límites de confianza del 95 % que se muestran no tienen en cuenta cuántas comparaciones se hicieron, ni reflejan el efecto de un factor particular después del ajuste para todos los demás factores. La homogeneidad o la heterogeneidad aparente entre los grupos no deben interpretarse en exceso.

En el estudio RE-LY, se notificó una tasa más alta de infarto de miocardio clínico en pacientes que recibieron DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras (0.7 por 100 pacientes-año para una dosis de 150 mg) que en aquellos que recibieron warfarina (0.6).

### 3.4.2 Tratamiento y reducción del riesgo de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recurrente en pacientes adultos

En los ensayos RE-COVER y RE-COVER II aleatorizados, de grupos paralelos, doble ciego, los pacientes con trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar recibieron DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día o warfarina (dosificada para un INR objetivo de 2 a 3)

después del tratamiento inicial con un anticoagulante parenteral aprobado durante 5-10 días.

En el estudio RE-COVER, la duración media del tratamiento durante el período de tratamiento oral fue de 174 días. Un total de 2539 pacientes (30.9 % pacientes con EP sintomática con o sin TVP y 68.9 % solo con TVP sintomática) fueron tratados con una media de edad de 54.7 años. La población de pacientes era 58.4 % de hombres, 94.8% de caucásicos, 2.6 % de asiáticos y 2.6 % de piel oscura. Las enfermedades concomitantes de los pacientes en este ensayo incluyeron hipertensión (35.9 %), diabetes mellitus (8.3 %), enfermedad de la arteria coronaria (6.5 %), cáncer activo (4.8 %) y úlcera gástrica o duodenal (4.4 %). Los medicamentos concomitantes incluyeron agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (25.2 %), vasodilatadores (28.4 %), agentes reductores de lípidos en suero (18.2 %), AINE (21 %), bloqueadores beta (14.8 %), bloqueadores de los canales de calcio (8.5 %), ASA (8.6 %) e inhibidores plaquetarios excluyendo el ASA (0.6 %). Los pacientes asignados al azar con warfarina tuvieron un porcentaje de tiempo promedio en el rango objetivo del INR de 2.0 a 3.0 de 60 % en el estudio RE-COVER.

En el estudio RE-COVER II, la duración media del tratamiento durante el período de tratamiento oral fue de 174 días. Un total de 2568 pacientes (31.8 % pacientes con EP sintomática con o sin TVP y 68.1 % solo con TVP sintomática) fueron tratados con una media de edad de 54.9 años. La población de pacientes era 60.6 % de hombres, 77.6 % de caucásicos, 20.9 % de asiáticos y 1.5 % de piel oscura. Las enfermedades concomitantes de los pacientes en este ensayo incluyeron hipertensión (35.1 %), diabetes mellitus (9.8 %), enfermedad coronaria (7.1 %), cáncer activo (3.9 %) y úlcera gástrica o duodenal (3.8 %). Los medicamentos concomitantes incluyeron agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (24.2 %), vasodilatadores (28.6 %), agentes reductores de lípidos en suero (20.0 %), AINE (22.3 %), bloqueadores beta (14.8 %), bloqueadores de los canales de calcio (10.8 %), ASA (9.8 %) e inhibidores de plaquetas excluyendo el ASA (0.8 %). Los pacientes asignados al azar con warfarina tuvieron un porcentaje de tiempo promedio en el rango objetivo del INR de 2.0 a 3.0 de 57 % en el estudio RE-COVER II.

En los estudios RE-COVER y RE-COVER II, el protocolo especificó un margen de no inferioridad (2.75) para el cociente de riesgos basado en el límite superior del intervalo de confianza del 95 % del efecto histórico de warfarina. Se demostró que DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras no es inferior a la warfarina (dosificado para un INR objetivo de 2 a 3) (Tabla 13) según el criterio de valoración compuesto primario (EP mortal o EP y/o TVP sintomática no mortal) y retiene al menos 66.9 % (RE-COVER) y 63.9 % (RE-COVER II) del efecto histórico de warfarina, respectivamente.

**Tabla 13 Criterio de valoración primario de la eficacia para los estudios RE-COVER y RE-COVER II - Población del ITT<sup>a</sup> modificado**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día (N %)</b>	<b>Warfarina (N %)</b>	<b>Cociente de riesgos vs. warfarina (IC del 95 %)</b>
<b>RE-COVER</b>	<b>N = 1274</b>	<b>N = 1265</b>	
Criterio de valoración compuesto primario <sup>b</sup>	34 (2.7)	32 (2.5)	1.05 (0.65, 1.70)
EP mortal <sup>c</sup>	1 (0.1)	3 (0.2)	
EP sintomática no mortal <sup>c</sup>	16 (1.3)	8 (0.6)	
TVP sintomática recurrente <sup>c</sup>	17 (1.3)	23 (1.8)	
<b>RE-COVER II</b>	<b>N = 1279</b>	<b>N = 1289</b>	
Criterio de valoración compuesto primario <sup>b</sup>	34 (2.7)	30 (2.3)	1.13 (0.69, 1.85)
EP mortal <sup>c</sup>	3 (0.2)	0	
EP sintomática no mortal <sup>c</sup>	9 (0.7)	15 (1.2)	

TVP sintomática recurrente <sup>c</sup>	30 (2.3)	17 (1.3)	
---	----------	----------	--

<sup>a</sup>La población de análisis del ITT modificado consiste en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de medicación del estudio.

<sup>b</sup>Número de pacientes con uno o más episodios.

<sup>c</sup>Número de eventos. Para pacientes con múltiples episodios, cada episodio se cuenta de forma independiente.

En el ensayo RE-MEDY aleatorizado, de grupo paralelo, doble ciego, fundamental, los pacientes recibieron DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día o warfarina (dosificada al INR objetivo de 2 a 3) después de 3 a 12 meses de tratamiento con anticoagulación para un tratamiento agudo del TEV. La duración media del tratamiento durante el período de tratamiento oral fue de 534 días. Un total de 2856 pacientes fueron tratados con una media de edad de 54.6 años. La población de pacientes era 61 % de hombres, 90.1 % de caucásicos, 7.9 % de asiáticos y 2.0 % de piel oscura. Las enfermedades concomitantes de los pacientes en este ensayo incluyeron hipertensión (38.6 %), diabetes mellitus (9.0 %), enfermedad de la arteria coronaria (7.2 %), cáncer activo (4.2 %) y úlcera gástrica o duodenal (3.8 %). Los medicamentos concomitantes incluyeron agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (27.9 %), vasodilatadores (26.7 %), agentes reductores de lípidos en suero (20.6 %), AINE (18.3 %), bloqueadores beta (16.3 %), bloqueadores de los canales de calcio (11.1 %), aspirina (7.7 %) e inhibidores plaquetarios excluyendo el ASA (0.9 %). Los pacientes asignados al azar con warfarina tuvieron un porcentaje de tiempo promedio en el rango objetivo del INR de 2.0 a 3.0 de 62 % en el estudio.

En el estudio RE-MEDY, el protocolo especificó el margen de no inferioridad (2.85) para el cociente de riesgo que se basó en la estimación puntual del efecto de antecedentes de warfarina. Se demostró que DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras no es inferior a la warfarina (dosificado al INR objetivo de 2 a 3) (Tabla 14) según el criterio de valoración compuesto primario (EP mortal o EP y/o TVP sintomática no mortal) y retiene al menos 63.0 % del efecto de antecedentes de warfarina. Si el margen de no inferioridad se obtuvo en función a la retención del 50 % del límite superior del intervalo de confianza del 95 %, se demostró que DABIGATRÁN ETEXILATO

Cápsulas duras retiene al menos el 33.4 % del efecto histórico de warfarina en función al criterio de valoración primario compuesto.

**Tabla 14 Criterio de valoración primario de la eficacia para el estudio RE-MEDY - Población del ITT<sup>a</sup> modificado**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día N = 1430 (N %)</b>	<b>Warfarina N = 1426 (N %)</b>	<b>Cociente de riesgos vs. warfarina (IC del 95 %)</b>
Criterio de valoración compuesto primario	26 (1.8)	18 (1.3)	1.44 (0.78, 2.64)
EP mortal <sup>c</sup>	1 (0.07)	1 (0.07)	
EP sintomática no mortal <sup>c</sup>	10 (0.7)	5 (0.4)	
TVP sintomática recurrente <sup>c</sup>	17 (1.2)	13 (0.9)	

<sup>a</sup>La población de análisis del ITT modificado consiste en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de medicación del estudio.

<sup>b</sup>Número de pacientes con uno o más episodios.

<sup>c</sup>Número de eventos. Para pacientes con múltiples episodios, cada episodio se cuenta de forma independiente.

En un ensayo RE-SONATE aleatorizado, de grupo paralelo, doble ciego, fundamental, los pacientes recibieron DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día o placebo después de 6 a 18 meses de tratamiento con anticoagulación para el TEV agudo. La duración media del tratamiento fue de 182 días. Un total de 1343 pacientes fueron tratados con una media de edad de 55.8 años. La población de pacientes era 55.5 % de hombres, 89.0% de caucásicos, 9.3% de asiáticos y 1.7% de piel oscura. Las enfermedades concomitantes de los pacientes en este ensayo incluyeron hipertensión (38.8 %), diabetes mellitus (8.0 %), enfermedad de las arterias coronarias (6.0 %), antecedentes de cáncer (6.0 %), úlcera gástrica o duodenal (4.5 %) e insuficiencia cardíaca (4.6 %). Los medicamentos concomitantes incluyeron agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (28.7 %), vasodilatadores (19.4 %), bloqueadores beta (18.5 %),

agentes reductores de lípidos en suero (17.9 %), AINE (12.1 %), bloqueadores de los canales de calcio (8.9 %), aspirina (8.3 %) e inhibidores plaquetarios excluyendo el ASA (0.7 %). Según el resultado del criterio de valoración compuesto primario (EP mortal, muerte inexplicada o EP y/o TVP no sintomática), DABIGATRÁN ETEXILATO fue superior al placebo (Tabla 15).

**Tabla 15 Criterio de valoración primario de la eficacia para el estudio RE-SONATE - Población del ITT<sup>a</sup> modificado**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 150 mg dos veces al día N = 681 (N %)</b>	<b>Warfarina N = 662 (N %)</b>	<b>Cociente de riesgos vs. warfarina (IC del 95 %)</b>
Criterio de valoración compuesto primario	3 (0.4)	37 (5.6)	0.08 (0.02, 0.25) valor de p < 0.0001
EP mortal y muerte inexplicable <sup>c</sup>	0	2 (0.3)	
EP sintomática no mortal <sup>c</sup>	1 (0.1)	14 (2.1)	
TVP sintomática recurrente <sup>c</sup>	2 (0.3)	23 (3.5)	

<sup>a</sup>La población de análisis del ITT modificado consiste en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de medicación del estudio.

<sup>b</sup>Número de pacientes con uno o más episodios.

<sup>c</sup>Número de eventos. Para pacientes con múltiples episodios, cada episodio se cuenta de forma independiente.

### **3.4.3 Profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar en pacientes adultos tras cirugía de reemplazo de cadera**

En los ensayos RE-NOVATE y RE-NOVATE II aleatorizados, de grupos paralelos, doble ciego, de no inferioridad, los pacientes recibieron DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 75 mg por vía oral 1-4 horas después de la cirugía, seguidos de 150 mg al día (RE-NOVATE), DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 110 mg oralmente 1-4 horas después de la cirugía seguido de 220 mg diarios (RE-NOVATE y RE-NOVATE

II) o enoxaparina subcutánea 40 mg una vez al día iniciada la noche anterior a la cirugía (RE-NOVATE y RE-NOVATE II) para la profilaxis trombotosis venosa profunda y de la embolia pulmonar tras cirugía de reemplazo de cadera.

En general, en RE-NOVATE y RE-NOVATE II, la duración media del tratamiento fue de 33 días para DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras y 33 días para enoxaparina. Un total de 5428 pacientes fueron tratados con una media de edad de 63.2 años. La población de pacientes era 45.3 % de hombres, 96.1 % de caucásicos, 3.6 % de asiáticos y 0.4 % de piel oscura. Las enfermedades concomitantes de los pacientes en estos ensayos incluyeron hipertensión (46.1 %), insuficiencia venosa (15.4 %), enfermedad de las arterias coronarias (8.2 %), diabetes mellitus (7.9 %), función renal reducida (5.3%), insuficiencia cardíaca (3.4 %), úlcera gástrica o duodenal (3.0 %), TEV (2.7 %) y neoplasia (0.1 %). Los medicamentos concomitantes incluyeron tratamiento cardíaco (69.7 %), AINE (68 %), vasoprotectores (29.7 %), agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (29.1 %), bloqueadores beta (21.5 %), diuréticos (20.8 %), modificación de lípidos agentes (18.2 %), cualquier antitrombina/anticoagulante (16.0 %), bloqueadores de los canales de calcio (13.6 %), heparina de bajo peso molecular (7.8 %), aspirina (7.0 %), inhibidores de plaquetas excluyendo el ASA (6.9 %), otros antihipertensivos ( 6.7 %) y vasodilatadores periféricos (2.6 %).

Para la evaluación de la eficacia, todos los pacientes debían someterse a una venografía bilateral de las extremidades inferiores a los 3 días después de la última dosis del fármaco del estudio, a menos que se haya producido un episodio en el criterio de valoración antes en el estudio. En el análisis de eficacia primario, DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 110 mg por vía oral 1-4 horas después de la cirugía seguido de 220 mg al día no fue inferior a enoxaparina 40 mg una vez al día en un criterio de valoración compuesto del TEV confirmado (TVP proximal o distal en venograma, TVP sintomática confirmada, o EP confirmada) y todas provocan la muerte durante el período de tratamiento (Tablas 16 y 17). En los estudios, 2628 (76.5 %) pacientes en RE-NOVATE y 1572 (78.9 %) pacientes en RE-NOVATE II tuvieron venogramas evaluables al finalizar el estudio.

**Tabla 16 Criterio de valoración primario de la eficacia para el estudio  
RE-NOVATE**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 220 mg N (%)</b>	<b>Enoxaparina N (%)</b>
<b>Número de pacientes<sup>a</sup></b>	<b>N=880</b>	<b>N= 897</b>
Criterio de valoración compuesto primario	53 (6.0)	60 (6.7)
Diferencia de riesgo (%) vs. enoxaparina (IC del 95 %)	-0.7 (-2.9, 1.6)	
<b>Número de pacientes</b>	<b>N=909</b>	<b>N=917</b>
Criterio de valoración compuesto de mayor TEV <sup>b</sup> y mortalidad relacionada TEV	28 (3.1)	36 (3.9)
<b>Número de pacientes</b>	<b>N=905</b>	<b>N=914</b>
TVP proximal	23 (2.5)	33 (3.6)
<b>Número de pacientes</b>	<b>N=874</b>	<b>N=894</b>
TVP total	46 (5.3)	57 (6.4)
<b>Número de pacientes</b>	<b>N=1137</b>	<b>N=1142</b>
TVP sintomática	6 (0.5)	1 (0.1)
PE	5 (0.4)	3 (0.3)
Muerte	3 (0.3)	0

<sup>a</sup>Grupo de análisis completo (FAS): El FAS incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una inyección subcutánea o una dosis oral de medicación del estudio, se sometieron a cirugía y sujetos para los que se conocía la presencia o ausencia de un resultado de eficacia al final del estudio, es decir, un venograma negativo evaluable para la TVP distal y proximal en ambas piernas o cualquiera de los siguientes: venografía positiva en una o ambas piernas, o la TVP sintomática confirmada, la EP o muerte durante el período de tratamiento.

<sup>b</sup>El TEV se define como la TVP y la EP proximal.

**Tabla 17 Criterio de valoración primario de la eficacia para el estudio  
RE-NOVATE II**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras 220 mg N (%)</b>	<b>Enoxaparina N (%)</b>
<b>Número de pacientes<sup>a</sup></b>	<b>N=792</b>	<b>N= 786</b>
Criterio de valoración compuesto primario	61 (7.7)	69 (8.8)
Diferencia de riesgo (%) vs. enoxaparina (IC del 95 %)	-1.1 (-3.8, 1.6)	
<b>Número de pacientes</b>	<b>N=805</b>	<b>N=795</b>
Criterio de valoración compuesto de mayor TEV <sup>b</sup> y mortalidad relacionada TEV	18 (2.2)	33 (4.2)
<b>Número de pacientes</b>	<b>N=804</b>	<b>N=793</b>
TVP proximal	17 (2.1)	31 (3.9)
<b>Número de pacientes</b>	<b>N=791</b>	<b>N=784</b>
TVP total	60 (7.6)	67 (8.5)
<b>Número de pacientes</b>	<b>N=1001</b>	<b>N=992</b>
TVP sintomática	0	4 (0.4)
PE	1 (0.1)	2 (0.2)
Muerte	0	1 (0.1)

<sup>a</sup>Grupo de análisis completo (FAS): el FAS incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una inyección subcutánea o una dosis oral de medicación del estudio, se sometieron a cirugía y sujetos para los que se conocía la presencia o ausencia de un resultado de eficacia al final del estudio, es decir, un venograma negativo evaluable para la TVP distal y proximal en ambas piernas o cualquiera de los siguientes: venografía positiva en una o ambas piernas, o la TVP sintomática confirmada, la EP o muerte durante el período de tratamiento.

<sup>b</sup>El TEV se define como la TVP y la EP proximal.

#### **3.4.4 Tratamiento del TEV en pacientes pediátricos**

El estudio DIVERSITY se realizó para demostrar la eficacia y seguridad de DABIGATRÁN ETEXILATO en comparación con el estándar de atención (SOC) para el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) en

pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. El estudio se diseñó como un estudio de no inferioridad, de etiqueta abierta, aleatorizado y con grupos paralelos. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados conforme a un esquema 2:1 a una formulación adecuada para la edad (cápsulas, pellets orales o solución oral) de DABIGATRÁN ETEXILATO (dosis ajustadas en función de la edad y del peso) después de al menos 5 días y no más de 21 días de tratamiento con un anticoagulante parenteral, o al SOC consistente en heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de la vitamina K (AVK) o fondaparinux. Para los pacientes tratados con DABIGATRÁN ETEXILATO, la concentración del fármaco se determinó antes de la 7<sup>ma</sup> dosis y se permitió una titulación única para alcanzar los niveles objetivo del fármaco de 50 a 250 ng/mL. La imposibilidad de alcanzar el objetivo, después de una titulación ascendente, resultó en la interrupción prematura del fármaco del estudio en 12 pacientes (6.8 %).

La duración media del tratamiento durante el período de tratamiento fue de 85 días. En total, 267 pacientes ingresaron al estudio (el índice principal del TEV fue 64 % de trombosis venosa profunda, 10 % de trombosis venosa cerebral o trombosis sinusal y 9.0 % de embolia pulmonar), y el 18 % de los pacientes tuvieron trombosis asociada a una vía central. La población de pacientes fue de 49.8 % hombres, 91.8 % caucásicos, 4.9 % asiáticos y 1.5 % etnia negra; 168 pacientes tenían entre 12 a < 18 años, 64 pacientes entre 2 a < 12 años y 35 pacientes eran menores de 2 años. Los factores de riesgo concomitantes relacionados con TEV de los pacientes en el presente ensayo entre los grupos del estudio fueron los siguientes: trastorno de trombofilia hereditaria (DABIGATRÁN ETEXILATO: 20 %; SOC: 22 %), enfermedad cardíaca congénita (DABIGATRÁN ETEXILATO: 12 %; SOC: 30 %), insuficiencia cardíaca (DABIGATRÁN ETEXILATO: 3 %; SOC: 18 %), antecedentes de cáncer (DABIGATRÁN ETEXILATO: 10 %; SOC: 1 %), inserción de CVL (DABIGATRÁN ETEXILATO: 23 %; SOC: 27 %), inmovilidad (DABIGATRÁN ETEXILATO: 13 %; SOC: 10 %) e infección significativa (DABIGATRÁN ETEXILATO: 15 %; SOC: 13 %). El número de pacientes que tomaban medicamentos concomitantes con efectos hemostáticos fue similar en ambos grupos de tratamiento (DABIGATRÁN ETEXILATO: 15 %; SOC 16 %).

La eficacia de DABIGATRÁN ETEXILATO se estableció en base a un criterio de valoración compuesto de pacientes con resolución completa del trombo, ausencia de episodios tromboembólicos venosos recurrentes y ausencia de mortalidad relacionada con episodios tromboembólicos venosos (criterio de valoración principal compuesto). De los 267 pacientes aleatorizados, 81 pacientes (45.8 %) del grupo DABIGATRÁN ETEXILATO y 38 pacientes (42.2 %) del grupo SOC cumplieron los criterios para el criterio principal de valoración compuesto. La diferencia correspondiente en las tasas y el IC del 95 % fue de -0.038 (-0.161, 0.086) y, por lo tanto, demostró la no inferioridad de DABIGATRÁN ETEXILATO frente al SOC, ya que el límite superior del IC del 95 % fue inferior al margen de no inferioridad predefinido del 20 % (ver Tabla 18).

**TABLA 18. Resultados de eficacia [población itt] del estudio DIVERSITY**

	<b>DABIGATRÁN ETEXILATO</b>	<b>Estándar de atención</b>
Número de pacientes aleatorizados (%)	177 (100.0)	90 (100.0)
Resolución completa del trombo	81 (45.8)	38 (42.2)
Ausencia de TEV recurrente	170 (96.0)	83 (92.2)
Ausencia de mortalidad relacionada con TEV	177 (100.0)	89 (98.9)
Criterio de valoración compuesto cumplido	81 (45.8)	38 (42.2)
Diferencia en la tasa (IC del 95 %) <sup>1</sup>	-0.038 (-0.161, 0.086)	
Valor p para no inferioridad	< 0.0001	
Valor p para superioridad	0.2739	

<sup>1</sup>Diferencia ponderada de Mantel-Haenszel con el grupo de edad como factor de estratificación

Los análisis de subgrupos mostraron que no hubo valores atípicos en el efecto del tratamiento para los subgrupos por edad, sexo, región y

presencia de ciertos factores de riesgo (vía venosa central, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad maligna). Para los 3 rangos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que cumplían el criterio de valoración de la eficacia en los grupos de DABIGATRÁN ETEXILATO y del SOC, respectivamente, fueron 13/22 (59.1 %) y 7/13 (53.8 %) para los pacientes desde el nacimiento hasta < 2 años [Diferencia de tasas -0.052; (IC del 95 %: -0.393, 0.288)], 21/43 (48.8 %) y 12/21 (57.1 %) para los pacientes de entre 2 y < 12 años [Diferencia de tasas 0.083; (IC del 95 % -0.176, 0.342)], y 47/112 (42.0 %) y 19/56 (33.9 %) para los pacientes de entre 12 y < 18 años [Diferencia de tasas -0.080; (IC del 95 %: -0.234, 0.074)].

#### **3.4.5 Reducción del riesgo de recurrencia del TEV en pacientes pediátricos**

El estudio de fase 2 fue un estudio de seguridad, abierto y de un solo grupo para evaluar la seguridad de DABIGATRÁN ETEXILATO para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta < 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requerían anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmado (durante al menos 3 meses) o tras completar el estudio DIVERSITY. Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación adecuada para la edad (cápsulas o pellets orales) de DABIGATRÁN ETEXILATO hasta la resolución del factor de riesgo clínico o hasta un máximo de 12 meses. Los criterios de valoración primarios del estudio incluyeron la recurrencia del TEV, episodios hemorrágicos mayores y menores y la mortalidad (global y relacionada con eventos trombóticos o tromboembólicos) a los 6 y 12 meses.

De los 214 pacientes en el estudio, 162 pacientes tenían entre 12 y < 18 años de edad, 43 pacientes tenían entre 2 y <12 años de edad y 9 pacientes tenían entre 6 meses y < 2 años de edad.

La probabilidad global de estar libre de recurrencia del TEV durante el período del tratamiento fue de 0.990 (IC del 95 %: 0.960, 0.997) a los 3 meses, 0.984 (IC del 95 %: 0.950, 0.995) a los 6 meses y 0.984 (IC del 95

0.950, 0.995) a los 12 meses. La probabilidad de estar libre de episodios hemorrágicos durante el período del tratamiento fue de 0.849 (IC del 95 %: 0.792, 0.891) a los 3 meses, 0.785 (IC del 95 %: 0.718, 0.838) a los 6 meses y 0.723 (IC del 95 %: 0.645, 0.787) a los 12 meses. No se produjeron muertes durante el tratamiento.

#### **4. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

Se debe aconsejar al paciente o al cuidador que lea la etiqueta aprobada por la FDA para el paciente (Guía del medicamento).

##### **Instrucciones para pacientes**

- Indicar a los pacientes que tomen DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras exactamente como se los recetaron.
- Recordar a los pacientes que no deben suspender el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras sin hablar con el profesional de la salud que lo recetó.
- No colocar el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras en cajas u organizadores de pastillas.
- Indicar a los pacientes que no mastiquen o rompan las cápsulas duras antes de tragarlas y que no abran las cápsulas duras y tomen solo los pellets.
- Indicar a los pacientes que la cápsula dura debe tomarse con un vaso lleno de agua. *[ver Recuadro de advertencia, Dosis y vía de administración (2.2)]*

##### **Hemorragia**

Se debe informar a los pacientes que pueden sangrar más fácilmente, pueden sangrar más y deben llamar a su profesional de la salud para detectar cualquier signo o síntoma de sangrado *[ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4)]*.

Indicar a los pacientes que busquen atención de emergencia de inmediato si presentan alguno de los siguientes síntomas, que pueden ser un signo o síntoma de hemorragia grave:

- Hematomas inusuales (hematomas que aparecen sin causa conocida o que se agrandan)

- Orina rosada o marrón
- Heces alquitranadas, rojas o negras
- Expectoración con sangre
- Vómitos con sangre o vómitos que parecen granos de café.

Indicar a los pacientes que llamen a su profesional de la salud o que soliciten atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas de sangrado:

- Dolor, hinchazón o molestias en una articulación.
- Cefalea, mareos o debilidad.
- Hemorragias nasales recurrentes
- Sangrado inusual de las encías
- Sangrado de un corte que tarda mucho en detenerse
- Sangrado menstrual o sangrado vaginal más pesado de lo normal.

Si los pacientes han recibido anestesia neuroaxial o punción lumbar, y particularmente, si están tomando los AINE concomitantes o inhibidores plaquetarios, se debe aconsejar a los pacientes que observen los signos y síntomas de hematoma espinal o epidural, como dolor de espalda, hormigueo, entumecimiento (especialmente en la parte inferior extremidades), debilidad muscular e incontinencia de heces u orina. Si se presenta alguno de estos síntomas, se debe aconsejar al paciente que se comunique con su médico de inmediato *[ver Recuadro de advertencia]*.

### **Reacciones adversas gastrointestinales**

Indicar a los pacientes que llamen a su profesional de la salud si experimentan signos o síntomas de dispepsia o gastritis:

- Dispepsia (malestar estomacal), ardor o náuseas
- Dolor o molestias abdominales.
- Malestar epigástrico, ERGE (indigestión gástrica)

*[ver Reacciones adversas (2.7)]*

### **Procedimientos invasivos o quirúrgicos.**

Indicar a los pacientes que informen a su profesional de la salud que están tomando DABIGATRÁN ETEXILATO antes de programar cualquier

procedimiento invasivo (incluyendo los procedimientos dentales) [*ver Dosis y vía de administración (2.2)*].

### **Medicaciones concomitantes**

Solicitar a los pacientes que enumeren todos los medicamentos recetados, de venta libre o los suplementos dietéticos que estén tomando o planeen tomar para que su profesional de la salud conozca otros tratamientos que puedan afectar el riesgo de hemorragia (p. Ej., Aspirina o AINE) o exposición a dabigatrán (p. ej., dronedarona o ketoconazol sistémico) [*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4.2, 2.4.5)*].

### **Prótesis valvulares cardíacas**

Indicar a los pacientes que informen a su profesional de la salud si se someterán o se sometieron a una cirugía para colocar una prótesis valvular cardíaca [*ver Advertencias y precauciones especiales de empleo (2.4.4)*].

### **Reacciones alérgicas**

Informar a los pacientes adultos y a sus cuidadores que algunos adultos que toman DABIGATRÁN ETEXILATO han desarrollado síntomas de una reacción alérgica. Aconsejar a los pacientes adultos o a sus cuidadores que informen a su proveedor de atención médica si ellos o sus hijos desarrollan síntomas de una reacción alérgica, como urticaria, sarpullido o picazón. Aconsejar a los pacientes adultos o a sus cuidadores que busquen atención médica de emergencia si ellos o sus hijos presentan dolor u opresión en el pecho, hinchazón de la cara o de la lengua, dificultad para respirar o sibilancias, o sensación de mareo o desmayo.

### **Embarazo**

Aconsejar a las pacientes que informen de inmediato a su profesional de la salud si quedan embarazadas o si tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con DABIGATRÁN ETEXILATO [*ver Uso en poblaciones específicas (2.6)*].

### **Lactancia**

Indicar a las pacientes que no amamanten a sus hijos si están tomando DABIGATRÁN ETEXILATO Cápsulas duras [ver *Uso en poblaciones específicas* (2.6)].

## 5. DATOS FARMACEÚTICOS:

### a) **Lista de Excipientes**

#### **DABRAXA 110 mg:**

Esferas de ácido tartárico, hidroxipropilcelulosa, talco, alcohol isopropílico.

#### **DABRAXA 150 mg:**

Esferas de ácido tartárico, hidroxipropilcelulosa, talco, alcohol isopropílico.

### b) **Incompatibilidad:**

No procede

### c) **Tiempo de vida útil:**

24 meses

### d) **Precaución especial de conservación:**

Almacénese a una temperatura no mayor a 30°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento.

No usar el medicamento si observa signos de deterioro del envase o del contenido mismo.

### e) **Precauciones especiales para eliminar el medicamento no utilizado**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## 6. FECHA DE REVISION DEL TEXTO

**07/02/2023**

### **Fabricado por:**

*LEE PHARMA LIMITED*

*India*

### **Para:**

*QUALIS PHARMA S.A.C*