

Folleto de Información al Profesional**PRADAXA®**

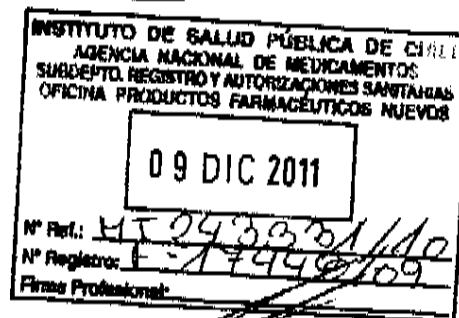
Dabigatran etexilato

Composición

1 Cápsula contiene
Dabigatran etexilato 75 mg, 110 mg ó 150 mg

Excipientes:

Ácido tartárico, goma arábiga, hipromelosa, dimeticona, talco, hidroxipropilcelulosa. La cubierta de la cápsula HPMC contiene: carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio, carmín de índigo (132), amarillo Sunset (E110), hipromelosa, agua purificada y tinta de impresión negra color con S-1-27797

**Indicaciones**

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

2) **Para reducir el riesgo de** ~~Prevención del~~ accidente cerebrovascular (ACV) **y** embolismo sistémico **y** ~~reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular **no valvular**.

Dosis y administración

Pradaxa debe tomarse con agua, con o sin alimentos. No se debe abrir la cápsula [55].

Adultos:

1) *Prevención de TEV luego de cirugía de reemplazo de rodilla:* El tratamiento con Pradaxa debe iniciarse por vía oral dentro de 1 - 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuar con 2 cápsulas una vez por día durante un total de 10 días. Si la hemostasia no es adecuada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas una vez por día.

Prevención de TEV luego de la cirugía de reemplazo de cadera: El tratamiento con Pradaxa debe iniciarse por vía oral dentro de las 1 - 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas una vez por día durante un total de 28 - 35 días. En caso de que la hemostasia no sea adecuada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas una vez por día.

2) **Para reducir el riesgo de** ~~Prevención del~~ accidente cerebrovascular (ACV) **y** embolismo sistémico **y** ~~reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular **no valvular**.

La dosis recomendada de Pradaxa es 150 mg administrados oralmente 2 veces al día. ~~El tratamiento debería ser de por vida [48, 58]~~

Niños: Pradaxa no se ha estudiado en pacientes <18 años de edad. El tratamiento de niños con Pradaxa no está recomendado.

Insuficiencia renal:

No hay datos que avalen el uso en pacientes con deterioro severo de la función renal (clearance de creatinina < 30 ml/min); el tratamiento en esta población con Pradaxa no está recomendado (ver contraindicaciones [48]).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

MT243331

Reg. ISP N° F-17448/09

1) *Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:*

Se recomienda reducir la dosis de Pradaxa a 150 mg 1 vez al día (2 cápsulas e 75 mg) en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 mL/min).

2) *~~Para reducir el riesgo de Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular no valvular.*

No se requiere ajuste de dosis, los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administradas oralmente en 2 tomas de 150 mg. [48]

Dabigatran puede dializarse; la experiencia clínica que demuestre la utilidad de esta metodología en los estudios clínicos es limitada [2].

Pacientes edad avanzada: Los estudios farmacocinéticos en sujetos de edad avanzada demuestran un aumento en la exposición al fármaco en pacientes con disminución de la función renal relacionada con la edad. Ver dosis y administración en insuficiencia renal.

1) *Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:*

No se requiere ajustar la dosis, los pacientes deben ser tratados con 220 mg de Pradaxa (2 cápsulas de 110 mg) administrados 1 vez al día.

2) *~~Para reducir el riesgo de Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular no valvular.*

No se requiere ajuste de dosis, los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administradas oralmente en 2 tomas de 150 mg. [48]

Peso:

No se requiere ajuste de dosis [48].

Uso concomitante de PRADAXA® con inhibidores potentes de la glicoproteína P como amiodarona, quinidina o verapamilo:

1) *Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:*

Se debe reducir la dosis de PRADAXA® a 150 mg diarios administrando 2 cápsulas de 75 mg en una toma diaria en aquellos pacientes que toman en forma concomitante amiodarona, quinidina o verapamilo [5, 49, 46] (ver "Interacciones").

Se debe evitar iniciar el tratamiento con verapamilo en pacientes que han sido sometidos a cirugías ortopédicas mayores y que ya están en tratamiento con PRADAXA®. También se debe evitar iniciar al mismo tiempo el tratamiento de PRADAXA® y de verapamilo. [46, 47]

2) *~~Para reducir el riesgo de Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular no valvular.*

No se requiere ajuste de dosis, los pacientes deben ser tratados con dosis diarias de 300 mg administrados oralmente como 1 cápsula de 150 mg 2 veces al día. [48]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Pacientes con riesgo de sangrado

2) Para reducir el riesgo de ~~Prevención~~ del accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y ~~reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular **no valvular**.

En pacientes con riesgo aumentado para sangrados mayores, como por ejemplo edad ≥ 75 años, CHADS₂ ≥ 3 , alteración renal moderada (30-50 al CRC/min.), o tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P-gp (ver cinética en poblaciones especiales), o sangrado gastrointestinal previo, se debe considerar una dosis reducida de 220 mg administrado en 2 tomas diarias de 110 mg. [48]

Cambio Pradaxa a anticoagulantes parenterales:

1) Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:

Esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral.

2) Para reducir el riesgo de ~~Prevención~~ del accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y ~~reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular **no valvular**.

Esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de PRADAXA[®] a un anticoagulante parenteral. [48]

Switch desde anticoagulante parenteral a Pradaxa: PRADAXA[®] debe ser administrado 0-2 horas antes del momento de la dosis siguiente de la terapia parenteral, ó al momento de discontinuar en caso de tratamiento continuo (Ej. HNF intravenosas). [48]

Cambio desde warfarina ~~antagonistas de vitamina K~~ a PRADAXA[®]

Para reducir el riesgo de ~~Prevención~~ del accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y ~~reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular **no valvular**.

Se debe discontinuar la warfarina ~~el antagonista de Vit. K~~. PRADAXA[®] se puede administrar en cuanto el RIN sea < 2.0 . [48]

Cuando se cambia de Pradaxa a warfarina, se debe iniciar el tratamiento con warfarina en base al clearance de creatinina en la forma que se señala a continuación.

Para CrCl > 50 mL/min, comenzar warfarina 3 días antes de discontinuar PRADAXA.

Para CrCl 31-50 mL/min, comenzar warfarina 2 días antes de discontinuar PRADAXA.

Para CrCl 15-30 mL/min, comenzar warfarina 1 día antes de discontinuar PRADAXA.

Para CrCl < 15 mL/min, no se puede efectuar recomendación.

Debido a que Pradaxa puede contribuir a un INR elevado, el INR reflejará de mejor manera el efecto de la warfarina después que Pradaxa haya sido suspendido al menos 2 días.

Cardioversión

~~Prevención de ACV, embolismo sistémico y reducción de muerte vascular en pacientes con fibrilación Auricular:~~

Los pacientes pueden usar PRADAXA[®] mientras se someten a cardioversión. [48]

Omisión de dosis

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

MT243331

Reg. ISP N° F-17448/09

1) *Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:*

Continuar con la dosis correspondiente de PRADAXA® a la misma hora el día siguiente.

No tome el doble de dosis para recuperar una dosis individual. [39-41]

2) ***Para reducir el riesgo de ~~Prevención del~~ accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular.***

Si se da cuenta del olvido dentro de las 6 horas siguientes, tome la dosis de PRADAXA®. Si se acordó pasadas 6 horas, espere la dosis siguiente.

NO tome doble dosis para suplir la dosis olvidada. [48, 51]

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a Dabigatran o etexilato de Dabigatran o a uno de los excipientes del producto
- Insuficiencia renal severa (CrCl < 30ml/min)
- Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágicas o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia
- Lesiones en órganos con riesgo de sangrado/hemorragia clínicamente significativo/a, incluyendo accidente cerebro-vascular hemorrágico, dentro de los últimos 6 meses
- Inserción de catéter espinal o epidural y durante la primera hora de su remoción. Ver advertencias y precauciones especiales.
- Concomitante con ketoconazol (ver interacciones) [50].
- **Tratamiento concomitante con quinidina**
- **Insuficiencia o enfermedad hepática que puede afectar a la supervivencia**

Advertencias y precauciones especiales

Riesgo de hemorragia:

Al igual que todos los anticoagulantes, PRADAXA® debe ser utilizado con precaución en aquellas condiciones asociadas a aumento en el riesgo de sangrado. El sangramiento puede ocurrir en cualquier parte durante el tratamiento con PRADAXA®. Una caída inexplicable de la hemoglobina y/o del hematocrito o de la presión sanguínea debe llevar a buscar el lugar de sangramiento.

El test de TPPa está ampliamente disponible y provee de una indicación aproximada de la intensidad de la anticoagulación lograda con PRADAXA®. En pacientes que están sangrando, el test de TTPA puede ser útil para ayudar a determinar un exceso de actividad anticoaguladora, a pesar de su limitada sensibilidad. UN TPPa mayor a 80 seg se asocia con mayor riesgo de sangrado. [48,58]

Los estudios farmacocinéticos han demostrado un aumento en la exposición a la droga en pacientes con la función renal disminuida consecuencia de la edad [2, 3, 51,59]. PRADAXA® está contraindicado en casos de insuficiencia renal severa (CrCL < 30 mL/min). [58]

Aquellos pacientes que desarrollan falla renal aguda deben discontinuar PRADAXA®.

Factores, como disminución de la función renal (30 - 50mL/min CrCL), edad ≥ 75 años, o comedicación con inhibidores potentes de la glicoproteína P se asocian a concentraciones plasmáticas aumentadas de Dabigatran. La presencia de uno o más de estos factores puede aumentar el riesgo de sangrado (ver dosis y administración). [51,59]

El uso de Pradaxa en forma concomitante con los siguientes tratamientos no ha sido estudiado y puede aumentar el riesgo de sangrado: heparinas no fraccionadas (excepto a dosis para mantener la patencia de

las vías centrales y catéteres arteriales) y derivados de la heparinas, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, agentes trombolíticos, antagonistas del receptor GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextran, sulfpirazona, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K y el inhibidor de la gp-P itraconazole, tacrolimus, ciclosporina, ritonavir, tripanavir, nelfinavir y saquinavir.

1) *Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:*

Los AINEs (Anti-inflamatorios no esteroideos) administrados durante la analgesia peri-operatoria de corto plazo han mostrado no estar asociados con aumento del riesgo de sangrado cuando se administran junto con Pradaxa. Hay evidencia limitada respecto del uso de AINEs en forma regular con vidas medias de menos de 12 horas durante el tratamiento con Pradaxa y la misma no ha sugerido riesgo adicional de sangrado.

2) *Para reducir el riesgo de ~~prevención~~ del accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y ~~reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular no valvular.*

La co-administración con antiplaquetarios orales (incluyendo aspirina y clopidogrel) y AINEs aumentan el riesgo de sangrado. [48]

Interacción con inductores de P-gp:

El uso concomitante de PRADAXA® con inductores potentes de P-gp como rifampicina, reduce las concentraciones plasmáticas de Dabigatran [52]. Otros inductores de la P-gp como la hierba de San Juan o carbamazepina también se espera reduzcan las concentraciones plasmáticas de Dabigatran y debieran co-administrarse con precaución (ver "Interacciones" y "Poblaciones especiales").

Cirugía e Intervenciones: [59]

Los pacientes con PRADAXA® sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos, tienen mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la suspensión temporal de PRADAXA® (ver además farmacocinética).

Pre-operatorio

Antes de procedimientos invasivos o cirugías, se debe suspender temporalmente PRADAXA® debido a un aumento en el riesgo de sangrado. De ser posible, PRADAXA® debiera suspenderse al menos 24 horas antes del procedimiento. En pacientes con mayor riesgo de sangrado o en cirugía mayor donde se requiere de hemostasis completa, se debiera considerar la suspensión de 2 – 4 días antes de la cirugía. El clearance de Dabigatran en pacientes con insuficiencia renal puede ser más largo. Estas consideraciones se deben tener presentes ante cualquier procedimiento (ver "farmacocinética").

PRADAXA® está contraindicado en pacientes con disfunción renal severa (CrCl <30 mL/min) pero de ocurrir, PRADAXA® debe ser suspendido al menos 5 días de una cirugía mayor.

De ser necesaria una intervención de urgencia, PRADAXA® debe ser suspendida temporalmente. La cirugía debe ser pospuesta de ser posible al menos 12 horas post administración de la última dosis. De no ser posible posponer la cirugía, puede haber un aumento en el riesgo de sangrado. Este riesgo aumentado se debe evaluar con relación a la urgencia de la intervención.

Anestesia espinal/Anestesia epidural/Punción lumbar: Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir de función hemostática completa. El riesgo de hematoma espinal o epidural puede estar aumentado en casos de punción traumática o repetida y por el uso prolongado post-operatorio de catéteres epidurales. Luego de la remoción de un catéter, debe pasar un intervalo de al menos ~~1 hora~~ **2 horas** antes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

MT243331

Reg. ISP N° F-17448/09

de administrar la primera dosis de Pradaxa. Estos pacientes requieren observación frecuente en busca de signos y síntomas neurológicos de hematoma espinal o epidural.

Post operatorio

Retome el tratamiento tras lograr la hemostasia completa.

Excipientes

El producto contiene el excipiente E110 (amarillo sunset) que puede producir reacciones alérgicas.

Interacciones

El uso concomitante de Pradaxa con tratamientos que actúan sobre la hemostasia o la coagulación, incluyendo antagonistas de la vitamina K, puede incrementar significativamente el riesgo de sangrado. Ver precauciones y advertencias especiales.

Etexilato de Dabigatran y Dabigatran no se metabolizan por el sistema de la citocromo P450 y no tuvieron efectos *in vitro* sobre dicho sistema [4]. Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas con etexilato de Dabigatran o dabigatran (ver precauciones especiales).

Inhibidores P-gp:

Amiodarona: La exposición a Dabigatran en voluntarios sanos aumentó en 60 % al estar presente la amiodarona (ver poblaciones especiales). [5]

Verapamilo: Al administrar PRADAXA[®] (150 mg) junto con verapamilo oral, la C_{max} y AUC de dabigatran aumenta, pero la magnitud de este cambio difiere, dependiendo del momento de la administración y de la formulación del verapamilo (ver poblaciones especiales). [46]

Quinidina: la exposición a Dabigatran en voluntarios sanos aumentó en 53 % en la presencia de quinidina (ver poblaciones especiales). [49]

Claritromicina: la exposición a Dabigatran en voluntarios sanos aumentó alrededor de 15 % en la presencia de claritromicina sin ningún riesgo de seguridad (ver poblaciones especiales). [45]. **Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina y particularmente en la ocurrencia de hemorragias en pacientes con disminución de la función renal leve a moderada.**

Ketoconazol: la exposición a Dabigatran aumentó 150% tras la administración de dosis única y múltiple de Ketoconazol (ver contraindicaciones y poblaciones especiales). [50]

Sustratos de glicoproteína P:

Digoxina: En un estudio realizado con 24 voluntarios sanos, no se observaron cambios con la digoxina ni con el Dabigatran al ser administrado con PRADAXA[®] (ver poblaciones especiales). [8]

Inductores de glicoproteína P:

Después de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina qd el AUC_(0-∞) y C_{max} totales de dabigatran se redujeron en 67% y 66% comparado con el tratamiento de referencia, respectivamente.

Se debe tener precaución con inductores potentes de glicoproteína P (ver precauciones especiales y poblaciones especiales). [8]

Los inductores potentes de glicoproteína-P como rifampicina o Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) pueden disminuir la exposición sistémica a dabigatrán. Debe tenerse precaución al administrar estos medicamentos conjuntamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos. Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

~~Los estudios de reproducción en animales no mostraron ningún efecto adverso sobre la fertilidad o el desarrollo post-natal del neonato.~~

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar el embarazo durante el tratamiento con Pradaxa y cuando estén embarazadas no deben ser tratadas con Pradaxa a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos. Como precaución, debe suspenderse la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios sobre la habilidad para manejar y usar maquinaria.

Efectos colaterales [60]

La seguridad de PRADAXA[®] ha sido evaluada en 22.687 pacientes.

En la indicación inicial de prevención de TEV post reemplazo total de cadera o rodilla programadas, fueron tratados un total de 10.596 pacientes en 5 ensayos de prevención de TEV controlados activamente con al menos una dosis de la medicación del estudio. De ellos, 5617 fueron tratados con 150 ó 220 mg diarios de etexilato de dabigatran, mientras que 522 recibieron dosis menores de 150 mg una vez al día y 1168 recibieron dosis mayores de 220 mg una vez al día.

En el estudio RE-LY que estudió la prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular, se randomizó al grupo etexilato de Dabigatran un total de 12,091 pacientes. De éstos, 6,076 fueron tratados con 150 mg dos veces al día de etexilato de dabigatran, mientras que 6,015 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día. [48]

En total, cerca del 9 % de los pacientes tratados por reemplazo total de cadera o de rodilla electiva (tratamiento agudo por hasta 42 días) y 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para prevenir ACV y embolismo sistémico (tratamiento a largo plazo por hasta 3 años) presentaron reacciones adversas.

Aunque raras en frecuencia en los ensayos clínicos, pueden ocurrir sangrados mayores e independiente de la ubicación, pueden ser discapacitantes, de riesgo vital e incluso fatales.

1) *Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:*

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 14% de pacientes; la frecuencia de sangrados mayores (incluyendo sangrado en el lugar de la herida) es menor del 2%.

La tasa general de sangrados fue similar a la observada para enoxaparina y sin diferencias significativas.

2) *Para reducir el riesgo de ~~Prevención del~~ accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y ~~reducción de la mortalidad vascular~~ en pacientes con fibrilación auricular no valvular.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

MT243331

Reg. ISP N° F-17448/09

Los pacientes tratados con Pradaxa tuvieron una tasa de sangrado total estadísticamente significativamente menor a pacientes tratados con warfarina.

Los sangrados mayores cumplen uno o más de los siguientes criterios:

- Sangrados asociados con una reducción de la hemoglobina de al menos 20 gramos por litro o que llevan a transfusión de al menos 2 unidades de sangre o de células.
- Sangrado sintomático en un área u órgano críticos: intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intra-articular o del pericardio.

Los sangrados mayores son considerados de riesgo vital si cumplen uno o más de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal; sangrado intracraneal sintomático; reducción de la hemoglobina de al menos 50 gramos por litro; transfusión de al menos 4 unidades de sangre o células; un sangrado asociado a hipotensión que requiere el uso de agentes inotrópicos endovenosos o ~~sangrado~~ que requiere de intervención quirúrgica.

~~Los pacientes randomizados a etexilato de dabigatran 110 mg 2 veces al día y 150mg 2 veces al día tuvieron riesgo significativamente menor para sangrados con riesgo vital, ACV hemorrágico y sangrado intracraneal comparado con warfarina [p < 0.05]. Ambas concentraciones de etexilato de dabigatran tuvieron además una tasa de sangrado total significativamente menor. Los pacientes randomizados a etexilato de dabigatran 110mg 2 x día tuvieron un riesgo significativamente menor para sangrados mayores comparado con warfarina (hazard ratio 0.79, p = 0.0021).~~

Efectos secundarios: [60]

Los efectos adversos clasificados por los términos preferidos de SOC y MedDRA reportados por cualquier grupo de pacientes de todos los estudios se muestran en las listas que siguen. La tabla 1 enumera los eventos identificados para ambas indicaciones. La tabla 2 los eventos específicos por indicación.

Los eventos adversos generalmente se asocian al mecanismo de acción farmacológico de etexilato de Dabigatran y representa eventos asociados a sangrados que pueden ocurrir en diferentes regiones anatómicas y órganos.

En pacientes tratados en la prevención de TEV tras someterse a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla. La incidencia de eventos adversos observada para etexilato de Dabigatran estuvo en el rango de enoxaparina.

Las incidencias de eventos adversos observadas de etexilato de Dabigatran en pacientes tratados para la prevención e ACV en pacientes con fibrilación auricular estuvieron en el rango de lo observado para warfarina con excepción de las alteraciones gastrointestinales las que se presentaron con mayor incidencia en los grupos de Dabigatran (35% vs 24% con warfarina).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Tabla 1: Eventos adversos identificados a partir de los estudios en ambas indicaciones (prevención de TEV post cirugía ortopédica y prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con Fibrilación Auricular):

Alteraciones de la sangre y sistema linfático

Frecuente: Anemia,

Poco frecuente: Trombocitopenia

Alteraciones del sistema Inmune

Hipersensibilidad a la droga incluyendo urticaria, rash y prurito, broncoespasmo

Alteraciones del sistema nervioso

Hemorragia intracraneal

Alteraciones Vasculares

Frecuente: Hematoma, **hematoma traumático, hemorragia de la herida.**

Poco frecuente: Hemorragia

Alteraciones Respiratorias, torácicas y del mediastino

Poco frecuente: Epistaxis

Hemoptisis

Alteraciones Gastrointestinales

Frecuente: Hemorragia Gastrointestinal

Poco frecuente: **Hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal**

Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal, gastroesofagitis, reflujo gastroesofágico, vómito y disfagia.

Alteraciones Hepatobiliares

Poco frecuente: Función hepática anormal

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: Hemorragia en piel

Alteraciones Musculo esqueléticas, tejido conectivo y de hueso

Poco frecuente: Hemartrosis

Alteraciones Renales y urinarias

Frecuente: Hematuria

Hemorragia urogenital,

Alteraciones Generales y del sitio de administración

Poco frecuentes: Hemorragia en sitio de Inyección, hemorragia en sitio de Cateterización, descargas sanguinolentas

Heridas, ~~envenenamiento~~ Intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

~~Hematoma traumático, hemorragia en sitio de incisión~~

Frecuente: **Secreción de heridas, anemia postoperatoria, hematoma post-intervención, hemorragia postintervención, secreción post-intervención.**

MT243331

Reg. ISP N° F-17448/09

Tabla 2: Eventos adversos adicionales específicos según indicación

<i>Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programadas:</i>
<u>Alteraciones Vasculares</u>
Hemorragia de la herida
<u>Alteraciones generales y del sitio de administración</u>
Descargas sanguinolentas
<u>Heridas, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</u>
Hematoma post-procedimiento, hemorragia post-procedimiento, anemia post-operatoria, descarga post-procedimiento, secreción de la herida
<u>Procedimientos quirúrgicos y médicos</u>
Drenaje de la herida, drenaje post- procedimiento

Prevención de ACV, embolismo sistémico y reducción de muerte vascular en pacientes con fibrilación Auricular:

Ninguno

Sobredosis

La sobredosificación con Pradaxa puede llevar a complicaciones hemorrágicas debido a sus características farmacodinámicas. No está disponible un antídoto específico que antagonice los efectos farmacodinámicos de Pradaxa. Las dosis de etexilato de Dabigatran más allá de las recomendadas exponen al paciente a un riesgo de incrementar el sangrado. Una anticoagulación excesiva puede requerir la suspensión de Pradaxa. En el caso de complicaciones hemorrágicas, el tratamiento debe discontinuarse e investigarse la fuente del sangrado. Dado que Dabigatran se excreta predominantemente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Debe considerarse el adecuado tratamiento estándar, por ejemplo hemostasia quirúrgica según indicación y se debe realizar el reemplazo de volumen sanguíneo. Además se debe considerar usar sangre fresca completa o plasma fresco congelado. Dado a que la unión a proteínas plasmáticas es baja, Dabigatran es dializable, sin embargo la experiencia clínica es limitada en este escenario [2].

Los concentrados con complejo activado de protrombina (ej., FEIBA) o Factor VIIa recombinante o concentrados de factores de coagulación II, IX o X pueden ser considerados. Existe alguna evidencia experimental que apoya el rol de estos agentes para revertir el efecto anticoagulante de Dabigatran, pero su utilidad en el ambiente clínico no se ha demostrado en forma sistemática. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en casos de trombocitopenia o en pacientes que usaron antiplaquetarios de acción prolongada. Todos los tratamientos sintomáticos deben ser administrados según el criterio del médico.

Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor oral directo de la trombina
Código ATC: B01AE07 – etexilato de Dabigatran

General

Etexilato de Dabigatran es una molécula pequeña de pro-fármaco que no tiene actividad farmacológica. Luego de la administración oral, etexilato de Dabigatran se absorbe rápidamente y se convierte a Dabigatran por medio de la hidrólisis catalizada por esterasas en el plasma y el hígado. Dabigatran es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo, reversible y es el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (proteasa de serina) permite la conversión de fibrinógeno en fibrina durante la cascada de la coagulación, su inhibición previene el desarrollo de trombos. Dabigatran también inhibe a la trombina libre, a la trombina unida a la fibrina y a la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Los estudios en animales *in-vivo* y *ex-vivo* demostraron la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante de Dabigatran luego de la administración intravenosa y de etexilato de Dabigatran luego de la administración oral en varios modelos animales de trombosis.

Hay una estrecha correlación entre la concentración plasmática de Dabigatran y el grado de efecto anticoagulante. Dabigatran, prolonga el tiempo de protrombina parcial activado (aPTT).

Farmacocinética

Luego de la administración oral de etexilato de Dabigatran en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de Dabigatran en plasma se caracteriza por un rápido incremento de las concentraciones plasmáticas con una $C_{máx}$ alcanzada dentro de las 0,5 y 2,0 horas post-administración. La $C_{máx}$ y el ABC son proporcionales a la dosis. Luego de la $C_{máx}$, las concentraciones plasmáticas de Dabigatran mostraron una declinación bi-exponencial con una vida media terminal de aproximadamente 11 horas en sujetos jóvenes sanos. Después de dosis múltiples, se observó una vida media de 12-14 horas [13,14]. La vida media fue independiente de la dosis. Sin embargo, la vida media está prolongada en pacientes con la función renal alterada, de acuerdo a lo que se observa en la tabla 3 [2].

Tabla 3: Vida media de Dabigatran total en voluntarios sanos y sujetos con alteración de la función renal.

Tasa de filtración glomerular (CrCl)	t_{media} (gCV %; rango) vida media
[mL/min]	[h]
> 80	13.4 (25.7%; 11.0-21.6)
>50- ≤ 80	15.3 (42.7%; 11.7-34.1)
> 30 - ≤ 50	18.4 (18.5%; 13.3-23.0)
≤ 30	27.2 (15.3%; 21.6-35.0)

La biodisponibilidad absoluta de dabigatran luego de la administración oral de etexilato de dabigatran fue de aproximadamente 6,5 % [61].

Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de etexilato de dabigatran pero retrasan el tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas en 2 horas.

La biodisponibilidad oral puede aumentar hasta en un 75% cuando se ingiere el contenido de las cápsulas (pellets) solos [53]. Por esto se debe asegurar la integridad de las cápsulas para evitar un aumento de la biodisponibilidad involuntario de etexilato de dabigatran. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes NO ABRIR LAS CÁPSULAS (ver dosis y administración)

Un estudio que evaluó la absorción post-operatoria de etexilato de dabigatran, 1-3 horas luego de la cirugía, demostró una absorción relativamente lenta comparada con la de voluntarios sanos, mostrando un perfil plano de concentración plasmática-tiempo sin concentraciones plasmáticas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

máximas altas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas de la administración, o a las 7 a 9 horas luego de la cirugía (estudio BISTRO Ib) [15]. Sin embargo, hay que destacar que los factores contribuyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos significarán que una proporción de pacientes experimentará un retraso en la absorción independiente de la formulación oral del fármaco. Aunque este estudio no predice si el deterioro en la absorción persiste con las dosis subsiguientes, se demostró en un estudio posterior que la absorción lenta y retrasada está presente habitualmente sólo en el día de la cirugía. En los días subsiguientes la absorción de dabigatran es rápida con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas a las 2 horas después de la administración del fármaco.

El metabolismo y la excreción de dabigatran se estudiaron luego de una dosis intravenosa única de dabigatran radiomarcado en sujetos varones sanos. Luego de una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatran se eliminó primariamente en la orina (85%). La excreción fecal representó el 6% de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total varió entre 88 y 94 % de la dosis administrada a las 168 horas post-dosis [16].

Luego de la administración oral, etexilato de dabigatran se convierte rápida y completamente en dabigatran, que es la forma activa en plasma. La metabolización del pro-fármaco de etexilato de dabigatran por medio de la hidrólisis catalizada por esterases al principio activo dabigatran es la reacción metabólica predominante. Dabigatran es conjugado formando acil-glucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acil-glucurónico, cada uno representando menos del 10% del dabigatran total en plasma. Trazas de otros metabolitos fueron solamente detectables con métodos analíticos de alta sensibilidad. Dabigatran se elimina primariamente en forma intacta en la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min correspondiendo al índice de filtrado glomerular [16, 17].

Se observó una baja unión de dabigatran a proteínas plasmáticas humanas (34-35%), independiente de la concentración [18]. El volumen de distribución de dabigatran de 60 – 70 litros excedió el volumen del agua corporal total, indicando una distribución moderada de dabigatran en los tejidos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: La exposición (AUC) de dabigatran luego de la administración oral de etexilato de dabigatran es de aproximadamente 3 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (CLCr entre 30 - 50ml/min) que en aquellos sin insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal severa (CLCr 10 - 30 ml/min), la exposición (AUC) a dabigatran fue aproximadamente 6 veces mayor y la vida media aproximadamente 2 veces más larga que la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones de Posología y Administración y Contraindicaciones) [2].

Pacientes de edad avanzada: Los estudios específicos de farmacocinética con sujetos de edad avanzada mostraron un incremento del 40 al 60% en la AUC y de más del 25 % en la C_{max} comparados con sujetos jóvenes [13].

El $AUC_{\tau,ss}$ y $C_{max,ss}$ en hombre y mujeres ancianas (> 65 y) fueron aproximadamente 1.9 y 1.6-veces más alta para mujeres ancianas comparado con mujeres jóvenes y 2.2 y 2.0 veces más alta para hombres ancianos comparado con hombres jóvenes de 18 - 40 años de edad [54].

El aumento observado en la exposición a dabigatran se correlacionó con la reducción en la depuración (clearance) de creatinina relacionada con la edad [3].

Insuficiencia hepática: No se observó cambio en la exposición a dabigatran en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) comparados con 12 controles [19].

Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o de cadera programados:

Pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh B y C) o enfermedad hepática con algún impacto sobre la sobrevida o con aumento de las enzimas hepáticas ≥ 2 (ULN) fueron excluidos de los ensayos [48].

Para reducir el riesgo de ~~Prevención del~~ accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular **no valvular**.

Pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo pero no limitada a la elevación persistente de las enzimas hepáticas ≥ 2 (ULN), o hepatitis A, B o C fueron excluidos de los estudios clínicos.

Peso corporal: Las concentraciones valle de dabigatran fueron cerca de 20% más bajas en pacientes con PC > 100 kg comparado con 50 - 100 kg. La mayoría (80.8%) de los sujetos estaban en la categoría ≥ 50 kg y < 100 kg sin que se detectaran diferencias claras. Se dispone de escasa información en pacientes de ≤ 50 kg. [48]

Sexo: La exposición al fármaco en pacientes mujeres es 30 % a 50 % mayor que en varones y no se recomienda ajuste de dosis [55, 38, 42, 48,51].

Origen étnico: La farmacocinética de dabigatran se estudió en voluntarios caucásicos y japoneses luego de dosis únicas y múltiples. El origen étnico no afectó la farmacocinética de dabigatran en forma clínicamente relevante [20, 21].

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes de raza negra, que no sugieren diferencias relevantes [48].

Interacciones farmacocinéticas: Los estudios de interacción in vitro no mostraron ninguna inhibición o inducción del citocromo P450 [4]. Esto se ha confirmado en estudios in vivo con voluntarios sanos, que no mostraron ninguna interacción entre este tratamiento y los siguientes fármacos: atorvastatina (CYP3A4), y diclofenaco (CYP2C9).

Inhibidores o inductores e gp-P

Debido a que la pro-droga etexilato de Dabigatran (pero no dabigatran) es un sustrato del transportador glicoproteína P se investigaron las posibles interacciones con los siguientes medicamentos:

Amiodarona: no se altera la farmacocinética de amiodarona. La AUC y C_{max} de Dabigatran aumentan en 60 % y 50 %, respectivamente [5].

Verapamilo: la coadministración con Dabigatran aumentan las concentraciones plasmáticas de Dabigatran: la proporción de aumento depende del momento de la administración del verapamilo y de su formulación:

Formulación de liberación inmediata administrada 1 hora antes de Pradaxa lleva aun aumento máximo de C_{max} de 180% y AUC de 150%.

El efecto se puede disminuir a la mitad utilizando formulaciones de liberación retardada

No hubo interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de Pradaxa (aumento de C_{max} de 10% y AUC de 20%). Esto debido a la completa absorción de Dabigatran a las 2 horas (ver dosis y administración). [46]. No existe información para la aplicación parenteral de verapamilo, sin embargo dado al mecanismo de la interacción, no se espera efectos relevantes.

Ketoconazol: Ketoconazol aumenta la AUC_{0-24} y C_{max} dabigatran en 138 % y 135%, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg, en 153% y 149%, tras dosis múltiples de 400 mg ketoconazol qd. [50]

Claritromicina: Sin interacción relevante [45]. **Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatran cuando se combina con claritromicina y particularmente en la ocurrencia de hemorragias en pacientes con disminución de la función renal leve a moderada.**

Quinidina: El uso concomitante aumenta la AUC_{0-24} y $C_{max,ss}$ de Dabigatran en promedio en 53 % y 56 %, respectivamente. [49]

Digoxina: Sin interacciones relevantes [8].

Rifampicina: Sin interacciones relevantes [50]

Co-medicación con antiplaquetarios:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

MT243331

Reg. ISP N° F-17448/09

Ac. Acetilsalicílico (ASA): El uso concomitante de ASA y 150 mg etexilato de dabigatran 2 veces al día puede aumentar el riesgo de sangrado de 12 % a 18 % y 24% con 81 mg y 325 mg ASA, respectivamente. [56,48].

AINEs Sin interacciones relevantes [62]

Clopidogrel: Sin interacciones relevantes [48]

Co-medicación con antiácidos:

Pantoprazole: Sin interacciones relevantes [9]

Ranitidina: Sin interacciones relevantes [10].

Toxicología

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad aguda oral en ratas [23] y ratones [24]. En ambas especies, la dosis letal aproximada luego de la administración de una dosis oral única fue mayor de 2000 mg/kg. En perros [25] y monos Rhesus [26], la administración oral de 600 mg/kg de etexilato de dabigatran no indujo ningún cambio toxicológico significativo.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta un máximo de 26 semanas en ratas y 52 semanas en monos Rhesus, se usaron dosis de hasta 300 mg/kg (equivalente de base libre). En general, estas dosis se toleraron marcadamente bien tanto en ratas como en monos Rhesus. Se observaron problemas de sangrado asociados con traumatismo (por ejemplo en la extracción de sangre) dentro de las primeras 4 – 6 horas después de la administración y directamente relacionados a la actividad farmacodinámica de dabigatran.

Se realizaron estudios de teratología con hasta 200 mg/kg (equivalente de base libre) en ratas [27] y conejos [28]. Se observó un efecto ligero en la morfogénesis de fetos en ratas a 200 mg/kg (equivalente de base libre). No se observaron efectos teratogénicos en conejos.

En el estudio de fertilidad en ratas [29], no se observaron hallazgos toxicológicos remarcables en los padres. Con respecto a los parámetros de la camada, una ligera disminución en el cuerpo lúteo y un aumento de la pérdida pre-implantación llevó a una disminución en la media del número de implantaciones en el grupo de dosis de 200 mg/kg (equivalente de base libre).

Estudios exhaustivos *in vitro* e *in vivo* revelaron ausencia de evidencia de potencial mutagénico [30, 31, 32, 33, 34].

En estudios de por vida en ratones y ratas no hubo evidencia de potencial tumorigénico de Dabigatran hasta una dosis de 200 mg/kg (equivalente de base libre).

En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En estudios pre y post natales, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

Condiciones de almacenamiento

Blister:

Almacenar en el envase original para proteger de la humedad.

Frasco:

Una vez abierto, el producto debe utilizarse en los 30 días siguientes. Mantener el frasco herméticamente cerrado. Almacenar en el envase original para protegerlo de la humedad

Presentación

Envases con X cápsulas duras de 75 mg, 110 mg ó 150 mg.

¡Mantener en un lugar seguro fuera del alcance de los niños!

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**