

# MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

## **PRADAXA®**

DABIGATRAN ETEXILATO

### **Composición**

1 cápsula contiene:

Dabigatran etexilato mesilato 86,48 mg, 126,83 mg ó 172,95 mg  
(correspondiente a la forma base de dabigatrán etexilato 75 mg, 110 mg ó 150 mg)

### **Excipientes:**

Ácido tartárico, goma arábiga, hipromelosa, dimeticona, talco, hiprolosa. La cubierta de la cápsula HPMC contiene: carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio, colorante FD&C azul N°2, colorante FD&C amarillo N°6, hipromelosa. La tinta de impresión negra contiene: goma laca, óxido de hierro negro, propilenglicol, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio.

### **Indicaciones**

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.

Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. [1]

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada [2,3]

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada. [4,5]

### **Dosis y administración**

PRADAXA® puede ingerirse junto con las comidas o lejos de ellas. PRADAXA debe tomarse con un vaso de agua, para facilitar su llegada al estómago. En el caso de presentarse síntomas gastrointestinales, se recomienda que la toma de Pradaxa se realice junto con una de las comidas principales y/o con un inhibidor de la bomba de protones, por ejemplo, pantoprazol. [6]. No se debe abrir la cápsula [7].

### ***Adultos:***

*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 continuar 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.

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es de 300 mg vía oral administrada en cápsulas duras (150 mg dos veces al día). [1,8]

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día, luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de hasta 6 meses. [2,3,9]

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento puede continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada caso en particular. [4,5,9]

### **Niños:**

PRADAXA® se encuentra en fase de investigación en pacientes <18 años de edad. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, el tratamiento de niños con PRADAXA® no está recomendado.

### **Insuficiencia renal:**

La función renal debe ser evaluada a través de la depuración de creatinina (CrCl), antes de iniciar el tratamiento con PRADAXA® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). No hay datos que avalen el uso en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min), el tratamiento con PRADAXA® en esta población no está recomendado (ver “Contraindicaciones”). [1]

Durante el tratamiento debe evaluarse la función renal respecto de situaciones clínicas en las que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como en hipovolemia, deshidratación, y con cierta medicación concomitante, etc.).

El dabigatrán puede eliminarse mediante diálisis; existe experiencia clínica limitada de los estudios clínicos en torno a la utilidad de este tema [11].

*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 de 75 mg) en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 mL/min).

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50ml/min) la función renal debe ser evaluada por lo menos una vez al año. [10]

No se requiere ajuste de dosis, los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrados oralmente en 2 tomas de 150 mg. [1]

### *Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superior a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. [11]

### *Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año. [10]

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superior a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. [12]

### ***Pacientes de edad avanzada:***

#### *Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o cirugía programada de cadera:*

Debido a que la insuficiencia renal puede ocurrir frecuentemente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), la función renal debe ser evaluada a través de la depuración de creatinina (CrCl) antes de iniciar el tratamiento con PRADAXA® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). La función renal también debe ser evaluada frente a situaciones clínicas en la que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como en hipovolemia, deshidratación, y con cierta medicación concomitante, etc.). [10]

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.

#### *Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

Debido a que la insuficiencia renal puede ocurrir frecuentemente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), la función renal debe ser evaluada a través de la depuración de creatinina (CrCl) antes de iniciar el tratamiento con PRADAXA® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). La función renal también debe ser evaluada al menos una vez al año en los pacientes tratados con PRADAXA® o con mayor frecuencia, según sea necesario, frente a situaciones clínicas en la que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como en hipovolemia, deshidratación, y con cierta medicación concomitante, etc.). [10]

Los pacientes de 80 años de edad o más deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 110 mg dos veces al día. [13]

### *Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal severa (es decir, ClCr < 30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en los pacientes tratados con PRADAXA® según sea necesario en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como ser en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.). [10]

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. [12]

### *Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal severa (es decir, ClCr < 30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas, cuando exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de la misma (como ser en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.). [10]  
No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. [12]

Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes de edad avanzada indicaron un incremento de la exposición al fármaco en los pacientes con deterioro de la función renal a consecuencia de la edad. Ver también “Posología y administración en la insuficiencia renal”.

### ***Peso:***

No se requiere ajuste de dosis. [1]

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

#### *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 [14-16] (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. [15, 17]

#### *Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico 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. [1]

#### *Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. [12]

#### *Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. [12]

***Pacientes con riesgo de sangrado***

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej. Edad  $\geq 75$  años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P (Ver “Poblaciones especiales”) o sangrado gastrointestinal previo (Ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”) [1,18]. En el caso de los pacientes que tengan uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como cápsulas de 110 mg dos veces al día, lo cual quedará sujeto al criterio del médico.

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad  $\geq 75$  años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado. [12]

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad  $\geq 75$  años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado. [12]

***Cambio del tratamiento con PRADAXA® a anticoagulantes parenterales:***

*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.

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

Esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de PRADAXA® a un anticoagulante parenteral. [1]

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral. [2,3]

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral. [4,5]

***Cambio 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). [1]

***Cambio desde antagonistas de la vitamina K a PRADAXA®:***

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

Se debe discontinuar el antagonista de la vitamina K, PRADAXA® se puede administrar en cuanto el INR sea < 2,0. [1]

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede reanudarse tan pronto como el valor de INR sea < 2,0. [2,3]

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede reanudarse tan pronto como el valor de INR sea < 2,0. [4,5]

***Cambio del tratamiento con PRADAXA® a antagonistas de la vitamina K [13]:***

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

Cuando se cambia de PRADAXA® a antagonistas de la vitamina K (AVK), se debe iniciar el tratamiento en base al clearance de creatinina en la forma en que se señala a continuación:

- Para CrCl > 50 ml/min, comenzar AVK 3 días antes de discontinuar PRADAXA®
- Para CrCl > 30-50 ml/min, comenzar AVK 2 días antes de discontinuar PRADAXA®

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

Cuando se cambia de PRADAXA® a antagonistas de la vitamina K (AVK), se debe iniciar el tratamiento en base al clearance de creatinina en la forma en que se señala a continuación:

- Para CrCl > 50 ml/min, comenzar AVK 3 días antes de discontinuar PRADAXA®
- Para CrCl > 30-50 ml/min, comenzar AVK 2 días antes de discontinuar PRADAXA®

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

Cuando se cambia de PRADAXA® a antagonistas de la vitamina K (AVK), se debe iniciar el tratamiento en base al clearance de creatinina en la forma en que se señala a continuación:

- Para CrCl > 50 ml/min, comenzar AVK 3 días antes de discontinuar PRADAXA®
- Para CrCl > 30-50 ml/min, comenzar AVK 2 días antes de discontinuar PRADAXA®

## **Cardioversión**

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

Los pacientes pueden seguir utilizando PRADAXA® mientras son cardiovertidos [1].

## **Omisión de dosis**

*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. [19-21 ]

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico 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. [1,22]

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

La dosis de PRADAXA® que hubiera sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida. [22]

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

La dosis de PRADAXA® que hubiera sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida. [22]

## **Instrucciones de uso y manipulación [23]**

Al retirar una cápsula dura del blíster, deben seguirse las instrucciones que se dan a continuación:

- Corte el blíster por la línea punteada del troquelado para separar sólo una de las cápsulas del resto de la tira.
- Abra el blíster desprendiendo manualmente la lámina metalizada de la parte posterior, y retire la cápsula.
- No presione la cápsula contra la lámina metalizada para abrir el blíster.

## **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
- Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol (ver interacciones) [24]
- Reemplazo de válvula cardíaca protésica. [25]
- 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 tratamiento con PRADAXA® no requiere de un monitoreo anticoagulante. La prueba de INR no es confiable en los pacientes tratados con PRADAXA®, ya que se han reportado falsos positivos en sus valores [27, 28 ]. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de INR.

Existen diversas pruebas como ser el tiempo de trombina (TT), la prueba del tiempo de coagulación con ecarina (ECT) y la prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), que pueden utilizarse para detectar una actividad excesiva de dabigatran.

La actividad anticoagulante relacionada con el dabigatran puede evaluarse mediante la prueba de ECT o la de TT. En el caso en que no estuvieran disponibles los métodos de ECT o TT, la prueba de aPTT brindará una aproximación de la actividad anticoagulante de PRADAXA®. [29]

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

En los pacientes con fibrilación auricular del estudio RE-LY tratados con 150 mg dos veces al día, valores 2,0-3,0 veces más altos que el rango normal valle en la prueba de aPTT estuvieron asociados con un riesgo incrementado de sangrado. [13]

Los estudios farmacocinéticos han demostrado un aumento en la exposición a la droga en pacientes con la función renal disminuida consecuencia de la edad [11, 22, 30, 31 ]. PRADAXA® está contraindicado en casos de insuficiencia renal severa ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ). [8]

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

Factores, como disminución de la función renal ( $30 - 50 \text{ mL/min CrCL}$ ), edad  $\geq 75$  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). [22, 31 ]

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 e inhibidores de la gp-P, itraconazol, tacrolimus, ciclosporina, ritonavir, tripanavir, nelfinavir y saquinavir.

El uso concomitante de la dronedarona incrementa la exposición a dabigatran y, por ende, no está recomendado. (ver “Poblaciones Especiales”) [13]

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatran y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un incremento del sangrado. [32, 33]

El riesgo de sangrado puede estar incrementado en los pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) [13] o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRSN) [18].

### *Uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo:*

Puede considerarse el uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo si el paciente presenta un tiempo de trombina (TT) o un tiempo de coagulación con ecarina (ECT) o un tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) que no supere el límite superior del rango normal (LSN) según los valores de referencia del laboratorio local. [13, 34]

En situaciones donde existe un riesgo mayor de hemorragia (por ejemplo una biopsia reciente o trauma mayor, endocarditis bacteriana) generalmente se requiere una observación más exhaustiva (búsqueda de señales de sangrado o anemia).

### *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.

### *Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

La co-administración con antiplaquetarios orales (incluyendo el AAS y clopidogrel) y AINEs aumentan el riesgo de sangrado [1]. Específicamente, el riesgo de sangrado grave, incluyendo sangrado gastrointestinal, se incrementa con la toma concomitante de antiplaquetarios o inhibidores potentes de la P-gp en los pacientes de  $\geq 75$  años de edad.

Ante una sospecha clínica de sangrado, se sugiere la implementación de las medidas apropiadas, como una prueba de detección de sangre oculta en heces, o una medición de los valores de hemoglobina para detectar un posible descenso de dicho parámetro. [18]

### ***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 [35]. 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 [31]:***

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 la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos, la administración de PRADAXA® puede interrumpirse temporalmente [13], en vista del mayor riesgo de sangrado que existe en dichos casos.

### ***Intervención/cirugía aguda:***

Si se requiriera una intervención aguda, la administración de PRADAXA® debe interrumpirse temporariamente. Una intervención/cirugía por un cuadro agudo debe demorarse, de ser posible, hasta que hayan transcurrido al menos 12 horas desde la última dosis. Si la cirugía no puede postergarse, puede haber un riesgo incrementado de sangrado.

### ***Intervención/cirugía programada:***

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 la Tabla 1 y Farmacocinética).

En la tabla 1 se resumen las reglas para la suspensión de dabigatran previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Función renal (ClCr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Interrumpir la toma de dabigatran antes de la cirugía programada	
		Riesgo elevado de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13*	2 días antes	24 horas antes
≥ 50 a < 80	~ 15*	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30 a < 50	~ 18*	4 días antes	2-3 días antes (> 48 horas)

\*Para información más detallada, ver la Tabla 10 en la sección 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. (para más detalles sobre la cardioversión, ver “Posología y administración”).

### ***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 de catéteres epidurales. Luego de la remoción de un catéter, debe pasar un intervalo de al menos 1 hora antes 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.

### **Uso en poblaciones especiales**

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

## Embarazo

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

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. Los estudios de reproducción en animales no indicaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo posnatal del neonato.

## **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

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

## **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 [36]. Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas con etexilato de dabigatran o dabigatran (ver “poblaciones especiales”).

## **Interacciones con la P-gp:**

### *Inhibidores de la glicoproteína P:*

El dabigatran etexilato es un sustrato del transportador del flujo P-gp. Se prevé que la administración concomitante de inhibidores potentes de la P-gp (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol sistémico, dronedarona [37], ticagrelor [33] y claritromicina) resultará en el incremento de concentraciones plasmáticas dabigatran [14-16, 24, 38].

La administración concomitante de ketoconazol por vía sistémica está contraindicada.

### *Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o cirugía programada de cadera:*

En el caso del uso concomitante de inhibidores de la P-gp y la administración de PRADAXA® en esta indicación, ver “Posología y administración” y “Poblaciones especiales”.

### *Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis [24] para PRADAXA® en esta indicación.

### *Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación. [12]

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación. [12]

*Amiodarona:* La exposición a dabigatran en voluntarios sanos se aumentó en 1,6 veces (+ 60 %) en presencia de amiodarona (ver “Poblaciones especiales”). [14]

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 14 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.[1]

*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). [15]

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 21% y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado. [1]

*Quinidina:* la exposición a dabigatran en voluntarios sanos aumentó en 1,5 veces (+53 %) en la presencia de quinidina (ver “Poblaciones especiales”). [16]

*Claritromicina:* la exposición a dabigatran en voluntarios sanos aumentó alrededor de 19% en la presencia de claritromicina sin ningún riesgo de seguridad (ver poblaciones especiales). [39].

*Ketoconazol:* la exposición a dabigatran aumentó por un factor de 2,5 veces (+150%) tras la administración de dosis única y múltiple de ketoconazol sistémico (ver contraindicaciones y poblaciones especiales). [24]

*Dronedarona:* la exposición a dabigatran aumentó en 2,1 veces (+114%) o 2,4 veces (+136%) tras la administración de una dosis única o de dosis múltiples de dronedarona, respectivamente (ver “Poblaciones especiales”). [37]

*Ticagrelor:* la exposición a dabigatran en personas sanas se incrementó 1,46 veces (+46%) en la presencia de ticagrelor en estado estacionario o 1,73 veces (+73%) cuando una dosis de carga de ticagrelor fue administrada simultáneamente con una dosis de 75 mg de dabigatran etexilato. [33]

La exposición en estado estacionario de Dabigatran en pacientes sanos se incrementó por un factor de 1.26 (+ 26%) en la presencia de ticagrelor en estado estacionario o por un factor de 1.49 (+49%) cuando una dosis de carga de ticagrelor se administró simultáneamente con 110 mg de dabigatran etexilato. El aumento en exposición fue menos pronunciado cuando la dosis carga de 180 mg de ticagrelor se administró dos horas luego de la ingesta de dabigatran (+27%) [40]

### 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). [41]

### Inductores de glicoproteína P:

Después de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina una vez al día el  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{max}$  totales de dabigatran se redujeron en 67% y 66% comparado con el tratamiento de referencia, respectivamente.

El uso concomitante con inductores de la P-gp (p. ej., rifampicina) reduce la exposición a dabigatran y, por ende, debe evitarse. (Ver precauciones especiales y poblaciones especiales). [13, 35 ]

### **Efectos secundarios [42]**

La seguridad de PRADAXA® ha sido evaluada en 38.141 pacientes tratados en 11 ensayos clínicos, de los cuales se investigaron 23.393 pacientes tratados con PRADAXA.

*Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o cirugía programada de cadera:*

En los estudios de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor, un total de 10.795 pacientes fueron tratados con al menos una dosis de dabigatrán etexilato (150 mg una vez al día, 220 mg una vez al día, enoxaparina) en 6 estudios controlados [19-21, 43-45 ]. De dichos 10.795 pacientes, 6.684 fueron tratados con una dosis de 150 ó 220 mg de dabigatrán etexilato administrada una vez al día.

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

En el estudio RE-LY que estudió la prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular, se trató con dabigatran etexilato a un total de 12.042 pacientes. De éstos, 6.059 fueron tratados con 150 mg dos veces al día de dabigatran etexilato, mientras que 5.983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

En los estudios de tratamiento de la TVP/EP aguda (RE-COVER, RE-COVER II [2,3]) un total de 2.553 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes fueron tratados con un dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

En los estudios de prevención de la TVP/EP recurrente (RE-MEDY, RE-SONATE [4,5]) un total de 2.114 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato; 552 de dichos 2.114 pacientes eran pacientes que habían pasado del estudio RE-COVER (tratamiento de la TVP/EP) al estudio RE-MEDY y están contabilizados en los totales de pacientes de los dos tipos de eventos de TVP/EP, agudos y recurrentes. Todos los pacientes fueron tratados con un dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

En total, cerca del 9 % de los pacientes tratados por reemplazo total de cadera o de rodilla electiva (tratamiento agudo por hasta 42 días), 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para prevenir ACV y embolismo sistémico (tratamiento a largo plazo por hasta 3 años), el 14 % de los pacientes que recibieron este fármaco para el tratamiento de una TVP/EP aguda (tratamiento prolongado de hasta 6 meses) y el 15 % de los pacientes que recibieron este fármaco para la prevención de una TVP/EP recurrente (tratamiento prolongado de hasta 36 meses) presentaron reacciones adversas.

*Sangrado [42 ]:*

El sangrado es el efecto secundario más importante de PRADAXA®; ocurrió sangrado de cualquier tipo o gravedad en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados a corto plazo en cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla, en el tratamiento a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ACV y el embolismo sistémico, en un 16,6% % anual y en el 14,4 % de los pacientes con TVP/EP aguda. En el estudio RE-MEDY, de TVP/EP recurrente, el 19,4 % de los pacientes tuvieron algún sangrado, mientras que en el estudio RE-SONATE el porcentaje de pacientes con algún sangrado fue del 10,5 %.

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

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

Las tasas de sangrado total fueron similares entre los grupos de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:* [1]

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 que requiere de intervención quirúrgica.

Los sujetos randomizados para etexilato de dabigatran 110 y 150 mg, dos veces al día, tenían un riesgo significativamente menor de hemorragias fatales, accidente cerebrovascular hemorrágico y sangrado intracraneal en comparación con warfarina [ $p<0,05$ ]. Ambas dosis mostraron también una menor tasa de sangrado estadísticamente significativa. Los sujetos randomizados para etexilato de dabigatran 110 mg dos veces al día tenían un riesgo significativamente menor de hemorragias graves en comparación con warfarina (razón de riesgo 0,81;  $p=0,0027$ ). [13]

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:* [2,3]

La definición de los eventos de sangrado grave (ESG) se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*). Un evento de sangrado se calificaba como un ESG si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal
- Sangrado sintomático en una zona u órgano crítico, por ejemplo, sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un ESG, el mismo debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre completa o de glóbulos rojos.

En un análisis de datos combinados de los dos estudios pivote (RE-COVER y RE-COVER II) en el tratamiento de la TVP/EP aguda, los sujetos randomizados a dabigatrán etexilato tuvieron tasas más bajas de los siguientes eventos de sangrado, las cuales fueron estadísticamente significativas:

- Eventos de sangrado graves (razón de riesgo 0,60 (0,36, 0,99))
- Eventos de sangrado graves o clínicamente relevantes (ESCR) (razón de riesgo 0,56 (0,45, 0,71))
- Cualquier evento de sangrado (razón de riesgo 0,67 (0,59, 0,77))

Todas estas tasas fueron superiores en comparación con la warfarina. [12]

Los eventos de sangrado de ambos tratamientos se contabilizan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la discontinuación de la terapia parenteral (período de tratamiento oral solamente). Esto incluye todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina están incluidos, excepto los que se produjeron durante el lapso de superposición entre la warfarina y la terapia parenteral.

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:[4,5]*

La definición de los ESG se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*). En el estudio RE-MEDY, un evento de sangrado se calificaba como un ESG si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal
- Sangrado sintomático en una zona u órgano crítico, por ejemplo, sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un ESG, el mismo debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre completa o de glóbulos rojos.

En el estudio RE-MEDY, los pacientes randomizados a dabigatrán etexilato tuvieron un número significativamente menor de eventos de sangrado en comparación con la warfarina en lo que respecta a las siguientes categorías: eventos de sangrado graves o eventos de sangrado clínicamente relevantes (razón de riesgo 0,55 (0,41, 0,72),  $p < 0,0001$ ) y cualquier evento de sangrado (razón de riesgo 0,71 (0,61, 0,83),  $p < 0,0001$ ). [12]

En el estudio RE-SONATE, un evento de sangrado se calificaba como un ESG si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal
- Asociado con un descenso en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más
- Condujo a transfusión de  $\geq 2$  unidades de concentrado de células sanguíneas o sangre completa
- Se produce en una zona crítica: sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado pericárdico, sangrado intraarticular, sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal

En el estudio RE-SONATE, las tasas de ESG fueron bajas 2 pacientes con ESG (0,3 %) para dabigatrán etexilato versus 0 pacientes con ESG (0 %) para placebo. Las tasas de eventos de sangrado graves o eventos de sangrado clínicamente relevantes fueron más altas con dabigatrán etexilato que con el placebo (5,3 % versus 2,0 %). [12]

Efectos secundarios: [42]

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. En la Tabla 2 se presentan los efectos secundarios identificados que son aplicables a todas estas cuatro indicaciones. En la Tabla 3 se presentan los efectos secundarios identificados específicos de cada 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.

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

*Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o cirugía programada de cadera:*

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.

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

Las incidencias de eventos adversos observadas de etexilato de dabigatran en pacientes tratados para la prevención de 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.

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

La frecuencia general de efectos secundarios en los pacientes que recibieron PRADAXA® para el tratamiento de una TVP/EP aguda fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,2 % versus 18,9 %).

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

La frecuencia general de eventos secundarios en los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP recurrente fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,6 % versus 19,6 %), en tanto que en comparación con el placebo la frecuencia fue más alta (14,6 % versus 6,5 %).

Tabla 2 Efectos secundarios

Efectos secundarios identificados a partir de:

- *Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o cirugía programada de cadera*
- *Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular*
- *Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada*
- *Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada*

### Alteraciones de la sangre y sistema linfático

Anemia, Trombocitopenia

### Alteraciones del sistema Inmune

Hipersensibilidad a la droga incluyendo urticaria, rash y prurito, broncoespasmo, angioedema [46], reacción anafiláctica [46].

### Alteraciones del sistema nervioso

Hemorragia intracraneal

### Alteraciones Vasculares

Hematoma, Hemorragia

### Alteraciones Respiratorias, torácicas y del mediastino

Epistaxis, Hemoptisis

## Alteraciones Gastrointestinales

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

## Alteraciones Hepatobiliares

Función hepática anormal

## Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Hemorragia en piel

## Alteraciones Musculo esqueléticas, tejido conectivo y de hueso

Hemartrosis

## Alteraciones Renales y urinarias

Hemorragia urogenital

## Alteraciones Generales y del sitio de administración

Hemorragia en sitio de Inyección, hemorragia en el sitio del catéter.

## Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

Hemorragia traumática [46], hemorragia en el lugar de la incisión.

Tabla 3: Eventos adversos adicionales específicos según indicación

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

### Alteraciones Vasculares

Hemorragia de la herida

### Alteraciones generales y del sitio de administración

Secreción sanguinolenta

### Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

Hematoma post-procedimiento, hemorragia post-procedimiento, anemia post-operatoria, secreción post-procedimiento, secreción de la herida

### Procedimientos quirúrgicos y médicos

Drenaje de la herida, drenaje post- procedimiento

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

Ninguno

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

Ninguno

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

Ninguno.

## **Sobredosis**

La sobredosis luego de la administración de PRADAXA® puede conducir a complicaciones hemorrágicas debido a las propiedades farmacodinámicas de este fármaco. Las dosis de PRADAXA® mayores a las recomendadas exponen al paciente a un riesgo incrementado de sangrado. En el caso de producirse complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen del sangrado. En vista de que el dabigatrán se excreta predominantemente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada.

Dependiendo de la situación clínica, debe instaurarse un tratamiento estándar adecuado, por ejemplo, hemostasia quirúrgica, según esté indicado y reposición del volumen sanguíneo.

También puede considerarse el uso de sangre total fresca o plasma fresco congelado.

Puede tomarse en consideración el uso de concentrados (activados o no activados) o Factor recombinante VIIa. Existe cierta evidencia experimental que avala el rol de estos agentes en la reversión del efecto anticoagulante del dabigatrán, pero su utilidad en el contexto clínico aún no ha sido demostrada sistemáticamente. También debe considerarse la administración de concentrados de plaquetas en los cuadros de trombocitopenia o en los casos en que se hayan utilizado antiplaquetarios de acción prolongada. Todos los tratamientos sintomáticos deben ser instaurados a criterio del médico tratante.

Dado que su grado de unión a las proteínas es bajo, el dabigatrán puede ser eliminado mediante diálisis; sin embargo, existe experiencia clínica limitada en torno al uso de la diálisis en este contexto (ver “Poblaciones especiales”) [11,47].

## **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 aPTT, ECT y el TT. [29]

### **Estudios clínicos en prevención primaria de tromboembolismo venoso (TEV) luego de cirugía mayor de reemplazo articular:**

En 2 estudios extensos, con asignación randomizada, de grupos paralelos, doble ciego, confirmatorios de dosis, pacientes sometidos a cirugía electiva ortopédica mayor (uno para cirugía de reemplazo de rodilla y uno para cirugía de reemplazo de cadera) recibieron dabigatran etexilato 75 mg o 110 mg dentro de 1 - 4 horas de la cirugía, seguido de 150 o 220 mg una vez al día posteriormente, habiendo asegurado la hemostasia, o enoxaparina 40 mg en el día previo a la cirugía y luego una vez al día.

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

En el estudio RE-MODEL (reemplazo de rodilla) el tratamiento fue de 6 – 10 días y en el ensayo RE-NOVATE (reemplazo de cadera) de 28 – 35 días. Se trataron números totales de 2076 pacientes (rodilla) y 3494 (cadera) respectivamente.

Los resultados del estudio de rodilla (RE-MODEL) con respecto al parámetro de evaluación primario, tromboembolismo venoso (TEV) total incluyendo el asintomático, más la mortalidad por cualquier causa, mostraron que el efecto antitrombótico de ambas dosis de dabigatran etexilato fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina.

Asimismo, el TEV total incluyendo el asintomático, y la mortalidad por cualquier causa constituyeron el parámetro de evaluación primario para el estudio de cadera (RE-NOVATE). Nuevamente dabigatran etexilato con ambas dosis una vez al día fue estadísticamente no inferior a enoxaparina 40 mg diarios.

Además, en un tercer estudio de grupos paralelos, doble ciego, con asignación randomizada (RE-MOBILIZE) [19], pacientes sometidos a cirugía total de rodilla recibieron dabigatran etexilato 75 mg o 110 mg dentro del lapso de 6 - 12 horas posterior a la cirugía seguido de dosis de 150 mg y 220 mg una vez al día a partir de ese momento. La duración del tratamiento fue de 12-15 días. En total, 2.615 pacientes fueron randomizados y 2596 fueron tratados. La dosis comparativa de enoxaparina fue de 30 mg dos veces al día de acuerdo con la prescripción en los EE.UU. En el estudio RE-MOBILIZE la no inferioridad no ha sido establecida. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el sangrado entre los comparadores.

Asimismo, dabigatran se evaluó en un estudio randomizado, de grupos paralelos, doble ciego, de Fase II, controlado con placebo [44], realizado en pacientes japoneses en donde dabigatran etexilato 110 mg, 150 mg y 220 mg se administró al día siguiente luego de cirugía electiva de reemplazo total de rodilla. El estudio japonés demostró una clara relación dosis-respuesta para la eficacia del dabigatran y un perfil de sangrado similar al placebo.

En los estudios RE-MODEL [20] y RE-NOVATE [21], la randomización a la medicación del estudio respectivo fue realizada antes de la cirugía, y en el estudio RE-MOBILIZE y el estudio Japonés, controlado contra placebo, la randomización a la medicación del estudio respectivo se realizó después de la cirugía. Esto es de relevancia especialmente en la evaluación de seguridad de estos estudios. Por esta razón, los estudios randomizados se agrupan en pre y post cirugía (Ver Tabla 4).

Los datos del parámetro de TEV mayor y la mortalidad relacionada a TEV y los parámetros de sangrado mayor adjudicados se muestran en la Tabla 4 a continuación. Los TEV se definieron como los incidentes compuestos de trombosis venosa profunda y Embolia Pulmonar

Tabla 4: Análisis de TEV mayor y mortalidad relacionada a TEV durante el período de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE

Estudio	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera) <sup>1</sup>			
N	909	888	917
Incidencias (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Diferencias de riesgo vs. enoxaparina (%)	- 0,8	0,4	
IC 95 %	- 2.5, 0.8	- 1.5, 2.2	
Riesgo relativo sobre enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95%	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (rodilla) <sup>1</sup>			
N	506	527	511
Incidencias (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)

# MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

Diferencias de riesgo versus enoxaparina (%)	- 1,0	0,3	
IC 95 %	- 3.1, 1.2	-2.0, 2.6	
Riesgo relativo sobre enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95%	0.36, 1.47	0.58, 2.01	
RE-MOBILIZE (rodilla) <sup>2</sup>			Enoxaparina 60 mg
N	618	656	668
Incidencias (%)	21 (3.4)	20 (3.0)	15 (2.2)
Diferencias de riesgo versus enoxaparina (%)	1.2	0.8	
IC 95 %	(-0.7, 3.0)	(-0.9, 2.5)	
Riesgo relativo sobre enoxaparina	1.51	1.36	
IC 95%	(0.79, 2.91)	(0.70, 2.63)	
Estudio Japonés de rodilla <sup>2</sup>			Placebo
N	102	113	104
Incidencias (%)	0	2 (1.8)	6 (5.8)
Diferencias de riesgo versus placebo (%)	-5.8	-4.0	
IC 95 %	(-10.3, -1.3)	(-9.1, 1.1)	
<sup>1</sup> Estudios randomizados pre-operatoria			
<sup>2</sup> Estudios randomizados post-operatoria			

## Estudios clínicos en la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:[1-48]

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato se obtuvo a partir del estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy; Evaluación randomizada de la terapia anticoagulante prolongada), un estudio multicéntrico, multinacional, randomizado, de grupos paralelos, de dos dosis de dabigatrán administradas en un régimen con cegamiento (110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día) en comparación con un régimen de diseño abierto de warfarina en pacientes con fibrilación auricular con riesgo moderado a alto de accidente cerebrovascular o embolia sistémica. El objetivo principal de este estudio fue determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la ocurrencia del criterio de valoración compuesto de eventos de accidente cerebrovascular y embolia sistémica (ES).

En el estudio RE-LY, se randomizó un total de 18.113 pacientes, con una edad promedio de 71,5 años y un valor medio de puntaje de CHADS<sub>2</sub> de 2,1. La población estuvo conformada por partes aproximadamente iguales de pacientes con puntaje CHADS<sub>2</sub> 1, pacientes con puntaje CHADS<sub>2</sub> 2 y pacientes con puntaje CHADS<sub>2</sub> ≥3. La población de pacientes estuvo conformada en un 64 % por pacientes de sexo masculino, en un 70 % por pacientes caucásicos y en un 16 % por pacientes asiáticos. La mediana de la duración del tratamiento en el estudio RE-LY fue de 20 meses, con dabigatrán etexilato administrado como una dosis fija sin monitoreo de la coagulación. Además de la fibrilación auricular (FA) no valvular documentada, p. ej. FA persistente o paroxística, los pacientes tenían uno de los siguientes factores de riesgo de accidente cerebrovascular:

- Evento previo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica
- Fracción de eyección ventricular izquierda < 40 %
- Insuficiencia cardíaca sintomática, ≥ Clase 2 de la NYHA
- Edad ≥ 75 años

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

- Edad  $\geq 65$  años asociada con uno de los siguientes factores: diabetes mellitus, arteriopatía coronaria o hipertensión

Las enfermedades concomitantes de los pacientes de este estudio incluyeron hipertensión arterial (79 %), diabetes (23 %) y arteriopatía coronaria (AC) (28 %). El 50 % de la población de pacientes era virgen de tratamiento previo con antagonistas de la vitamina K, definido como un total de menos de 2 meses de exposición en toda su vida. El 32 % de la población nunca había estado expuesta a un AVK. En el caso de los pacientes randomizados a warfarina, el tiempo en el rango terapéutico (INR 2,0 a 3,0) para el estudio fue una mediana de 67 %. Las medicaciones concomitantes incluyeron aspirina AAS (el 25 % de los sujetos la usaron por lo menos el 50 % del tiempo durante el estudio), clopidogrel (3,6 %), AAS+clopidogrel (2 %), AINES (6,3 %), betabloqueantes (63,4 %), diuréticos (53,9 %), estatinas (46,4 %), inhibidores de la ECA (44,6 %), bloqueadores de los receptores de angiotensina (26,1 %), hipoglucemiantes orales (17,5 %), insulina (5,2 %), digoxina (29,4 %), amiodarona (11,3 %), diltiazem (8,9 %), verapamilo (5,4 %) e inhibidores de la bomba de protones (17,8 %).

Para el criterio de valoración primario, accidente cerebrovascular y embolia sistémica, no se identificó ningún subgrupo (p. ej., edad, peso, género, función renal, origen étnico, etc.) que tuviera un cociente de riesgo diferente en comparación con la warfarina.

Este estudio demostró que el dabigatrán etexilato, en una dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de hemorragia intracraneana y sangrado total. La dosis más alta, de 150 mg, administrada dos veces al día reduce significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, muerte vascular, hemorragia intracraneana y sangrado total en comparación con la warfarina. La dosis más baja de dabigatrán tiene un riesgo significativamente más bajo de sangrado grave en comparación con la warfarina.

En la Figura 1 y en las Tablas 5 - 9 se presentan datos de los resultados clave:

Tabla 5: Análisis de la primera ocurrencia de accidente cerebrovascular o embolia sistémica (ES) (criterio de valoración primario) durante el período del estudio en el ensayo RE-LY (grupo randomizado)

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos randomizados	6.076	6.015	6.022
Accidente cerebrovascular y/o embolia sistémica			
Incidencias (%)	135 (1.12)	183 (1,54)	203 ( 1.72)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0,65 (0,52, 0,81)	0.89 ( 0.73, 1.09)	
Superioridad, valor p	p = 0,0001	p = 0.2721	
El % se refiere a la tasa de eventos anual			

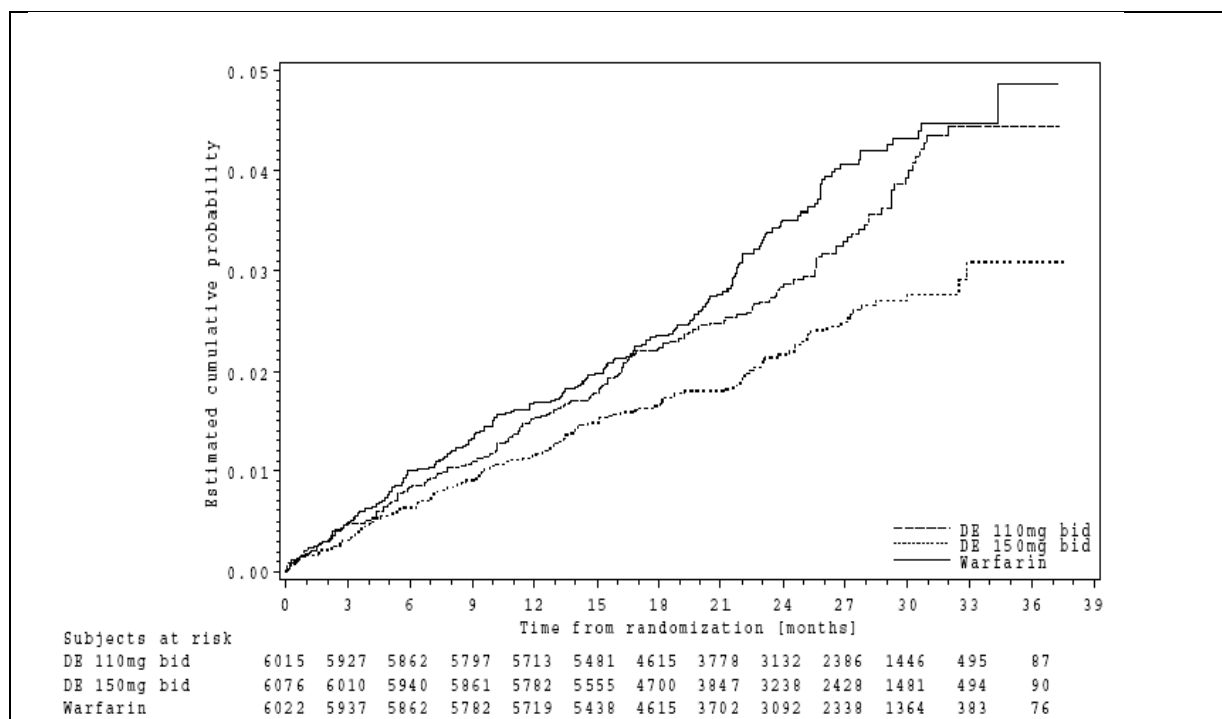


Figura 1: Estimación de la curva de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer evento de accidente cerebrovascular o embolia sistémica

Tabla 6: Análisis de primera ocurrencia de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico durante el período del estudio en el ensayo RE-LY (grupo randomizado)

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos randomizados	6.076	6.015	6.022
Accidente cerebrovascular			
Incidencias (%)	123 (1,02)	171 (1,44)	187 (1,59)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0,64 (0,51, 0,81)	0,91 (0,74, 1,12)	
Valor p	0,0001	0,3553	
Embolia sistémica			
Incidencias (%)	13 (0,11)	15 (0,13)	21 (0,18)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0,61 (0,30, 1,21)	0,71 (0,37, 1,38)	
Valor p	0,1582	0,3099	
Accidente cerebrovascular isquémico			
Incidencias (%)	104 (0,86)	152 (1,28)	134 (1,14)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0,76 (0,59, 0,98)	1,13 (0,89, 1,42)	
Valor p	0,0351	0,3138	
Accidente cerebrovascular hemorrágico			

# MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

Incidencias (%)	12 (0,10)	14 (0,12)	45 (0,38)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0,26 (0,14, 0,49)	0,31 (0,17, 0,56)	
Valor p	< 0,0001	< 0,0001	
El % se refiere a la tasa de eventos anual			

Tabla 7: Análisis de sobrevida de los eventos cardiovasculares y todas las causas durante el período de estudio en el ensayo RE-LY (grupo randomizado)

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos randomizados	6.076	6.015	6.022
Mortalidad por todas las causas			
Incidencias (%)	438 (3,64)	446 (3,75)	487 (4,13)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0,88 (0,77, 1,00)	0,91 (0,80, 1,03)	
Valor p	0,0517	0,1308	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	274 (2,28)	289 (2,43)	317 (2,69)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0,85 (0,72, 0,99)	0,90 (0,77, 1,06)	
Valor p	0,0430	0,2081	
El % se refiere a la tasa de eventos anual			

Se evaluó el beneficio clínico neto (BCN) medido por el criterio de valoración clínico compuesto no ponderado de accidente cerebrovascular, embolia sistémica, embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio, muertes por causa vascular y sangrados mayores; el mismo se presenta como parte de la Tabla 8. Las tasas de eventos anuales para los grupos de dabigatrán etexilato fueron más bajas en comparación con el grupo de warfarina. La reducción del riesgo para este criterio de valoración compuesto fue del 8 % y del 10 % para los grupos de tratamiento con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día, respectivamente. Otros componentes evaluados incluyeron todas las hospitalizaciones, las cuales se produjeron en un número significativamente menor desde el punto de vista estadístico con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día en comparación con la warfarina (reducción de riesgo del 7 %; IC 95 % 0,87, 0,99, p = 0,021).

Tabla 8: Otros parámetros evaluados

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos randomizados	6.076	6.015	6.022
Accidente cerebrovascular/embolia sistémica/muerte			
Incidencias (%)	520 (4,32)	577 (4,85)	613 (5,20)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0,83 (0,74, 0,93)	0,93 (0,83, 1,04)	
Valor p	0,0015	0,2206	
Accidente cerebrovascular / embolia sistémica / EP / IM / muerte / sangrado grave (BCN)			
Incidencias (%)	850 (7,06)	863 (7,25)	925 (7,84)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0,90 (0,82, 0,99)	0,92 (0,84, 1,01)	
Valor p	0,0287	0,0849	
Embolia pulmonar			
Incidencias (%)	18 (0,15)	14 (0,12)	12 (0,10)

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	1,41 (0,71, 3,06)	1,16 (0,54, 2,51)	
Valor p	0,2980	0,7076	
Infarto de miocardio			
Incidencias (%)	97 (0,81)	98 (0,82)	75 (0,64)
Razón de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	1,27 (0,94, 1,71)	1,29 (0,96, 1,75)	
Valor p	0,1240	0,0929	

Tabla 9: Pruebas de función hepática

En el estudio RE-LY se produjeron potenciales anomalías de las pruebas de función hepática, con una incidencia comparable o más baja en los pacientes tratados con dabigatran etexilato que en los pacientes tratados con warfarina.

	Dabigatran etexilato 150 mg dos veces al día N (%)	Dabigatran etexilato 110 mg dos veces al día N (%)	Warfarina N (%)
Total de pacientes tratados	6.059 (100,0)	5.983 (100,0)	5.998 (100,0)
ALT o AST > 3 veces el LSN	106 (1,7)	118 (2,0)	125 (2,1)
ALT o AST > 5 veces el LSN	45 (0,7)	36 (0,6)	50 (0,8)
ALT o AST > 3 veces el LSN + Bilirrubina >2xULN	14 (0,2)	11 (0,2)	21 (0,4)

El estudio de extensión RE-LY (RELY-ABLE) brindó información adicional de seguridad para un amplio grupo de pacientes que continuaban con la misma dosis de dabigatran etexilato según fue asignado en el estudio RE-LY. Los pacientes eran elegibles para el estudio RELY-ABLE si no habían discontinuado permanentemente la medicación de estudio al momento de realizar la visita final del estudio RE-LY. Los pacientes enrolados continuaron recibiendo la misma dosis doble – ciego de dabigatran etexilato randomizado en RE-LY, hasta por 43 meses de seguimiento luego de RE-LY (seguimiento promedio total RE-LY + RELY-ABLE, 4.5 años). Hubo 5897 pacientes enrolados representando el 49% de los pacientes randomizados para recibir dabigatran etexilato en RE-LY y 86% del total de pacientes elegibles para el estudio RELY-ABLE.

Durante los 2.5 años adicionales de tratamiento en RELY-ABLE, con una exposición máxima de hasta 6 años (total de exposición en RELY + RELY-ABLE), se confirmó el perfil de seguridad a largo plazo de dabigatran etexilato en ambas dosis. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad.

Las tasas de resultados de eventos incluyendo, sangrado mayor y otros eventos de sangrado fueron consistentes con aquello visto en RE-LY [49]

En un estudio exploratorio se evaluó la eficacia de dos estrategias de manejo de síntomas gastrointestinales (SGI): la administración de Pradaxa dentro de los 30 minutos posteriores a una de las comidas principales y el agregado de pantoprazol en un régimen de 40 mg diarios.

En total, n = 1067 pacientes tratados con Pradaxa ingresaron en el estudio; 117 pacientes desarrollaron SGI y fueron aleatorizados a uno de los dos tratamientos.

Ambas estrategias de manejo iniciales (la administración de Pradaxa luego de una comida y el agregado de pantoprazol 40 mg diarios) brindaron un alivio completo de los SGI primarios en más del 55 % de los pacientes que informaron SGI (administración de Pradaxa después de una comida: 55,9 %; pantoprazol: 67,2 %).

Como estrategia individual de manejo de los SGI, el agregado de pantoprazol en un régimen de 40 mg diarios permitió una completa resolución de los síntomas en el 67,2 % de los pacientes luego de 4 semanas de tratamiento, en tanto que la administración de Pradaxa tras una de las comidas principales se tradujo en

la resolución completa de los síntomas en el 55,9 % de los pacientes. Luego de 1 semana de tratamiento, se logró una completa resolución de los síntomas en el 51,7 % de los pacientes que recibieron pantoprazol frente a un 39,0 % en el caso de los pacientes que tomaron Pradaxa luego de una comida.

En los pacientes que al finalizar las 4 semanas no tenían una respuesta completa a la estrategia inicial debía implementarse además una estrategia alternativa (= estrategias combinadas) durante 4 semanas más. Se informó una efectividad completa o parcial luego de 4 semanas de las estrategias de manejo combinadas (8 semanas, tratamiento total) en 12 de 14 (85,7 %) pacientes que tomaron Pradaxa después de una comida en la primera parte del estudio y en 12 de 15 (80,0 %) pacientes que tomaron pantoprazol en la primera parte del estudio.

Por último, 92 (78,6%) pacientes (79 con efectividad completa y 13 con efectividad parcial) experimentaron resultados positivos usando las dos estrategias de manejo GIS. cuarenta y cinco en el grupo de Pradaxa después de una comida (39 efectividad completa + 6 efectividad parcial) y 47 en el grupo pantoprazol (40 efectividad completa + 7 efectividad parcial)

## Estudios clínicos para la prevención del tromboembolismo en pacientes con prótesis de válvulas cardíacas [25]

Un estudio fase II examinó el uso de dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de reemplazo de válvula cardíaca (es decir durante la internación en el hospital) y en pacientes que recibieron un reemplazo mecánico de válvula cardíaca hace más de tres meses. En este estudio se observó un desbalance en eventos tromboembólicos y de sangrados totales (principalmente menores), desfavorables para dabigatran etexilato. En los pacientes de post-operatorio temprano, se manifestaba predominantemente un sangrado mayor como efusiones pericárdicas hemorrágicas, específicamente en pacientes que habían comenzado dabigatrán etexilato temprano (ej. en el Día 3) luego del reemplazo de válvula cardíaca.

## ***Estudios clínicos del tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y la prevención de la muerte relacionada:[51]***

La evidencia clínica obtenida a partir de dos estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, de grupos paralelos, replicados, RE-COVER y RE-COVER II ha demostrado que dabigatrán etexilato es un tratamiento seguro y efectivo para la TVP y/o la EP. En estos estudios se comparó dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) con warfarina (valor objetivo de INR 2,0-3,0) en pacientes con TVP y/o EP aguda. El objetivo primario de estos estudios fue determinar si dabigatrán era no inferior a la warfarina en la reducción de la ocurrencia del criterio de valoración primario, que fue el criterio de valoración compuesto de TVP y/o EP sintomática recurrente y muertes relacionadas dentro del período de tratamiento agudo de 6 meses.

En los estudios RE-COVER y RE-COVER II combinados, un total de 5.153 pacientes fueron randomizados y 5.107 de ellos recibieron tratamiento. Los eventos índice en el nivel basal fueron: TVP - 68,5 %, EP -22,2 %, EP y TVP -9,1 %. Los factores de riesgo más frecuentes fueron antecedentes de TVP y/o EP -21,5 %, cirugía/traumatismo -18,1 %, insuficiencia venosa -17,6 % e inmovilización prolongada -14,6 %. Las características basales de los pacientes fueron: media de edad 54,8 años, sexo masculino 59,5 %, raza caucásica 86,1 %, raza asiática 11,8 %, raza negra 2,1 %. Las comorbilidades incluyeron: hipertensión 35,5 %, diabetes mellitus 9,0 %, arteriopatía coronaria 6,8 % y úlcera gástrica o duodenal 4,1 %.

La duración del tratamiento con la dosis fija de dabigatrán fue 174,0 días sin monitoreo de la coagulación. En el caso de los pacientes randomizados a warfarina, la mediana del tiempo dentro del rango terapéutico (INR 2,0 a 3,0) fue 60,6 %. Los medicamentos concomitantes incluyeron vasodilatadores 28,5 %, reguladores del sistema renina-angiotensina 24,7 %, hipolipemiantes 19,1 %, betabloqueantes 14,8 %, bloqueadores del canal de calcio 9,7 %, AINES 21,7 %, aspirina 9,2 %, antiplaquetarios 0,7 %, inhibidores de la P-gp 2,0 % (verapamilo -1,2 % y amiodarona -0,4 %).

Dos estudios en pacientes con TVP y/o EP aguda tratados inicialmente durante un mínimo de 5 días con tratamiento parenteral, el estudio RE-COVER y el estudio RE-COVER II, demostraron que el tratamiento

con dabigatrán etexilato administrado en dosis de 150 mg dos veces al día era no inferior al tratamiento con warfarina (valores p para la no inferioridad: RE-COVER  $p < 0,0001$ , RE-COVER II  $p = 0,0002$ ). Los eventos de sangrado (ESG, ESG/ESCR y sangrado de cualquier tipo) fueron significativamente más bajos en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

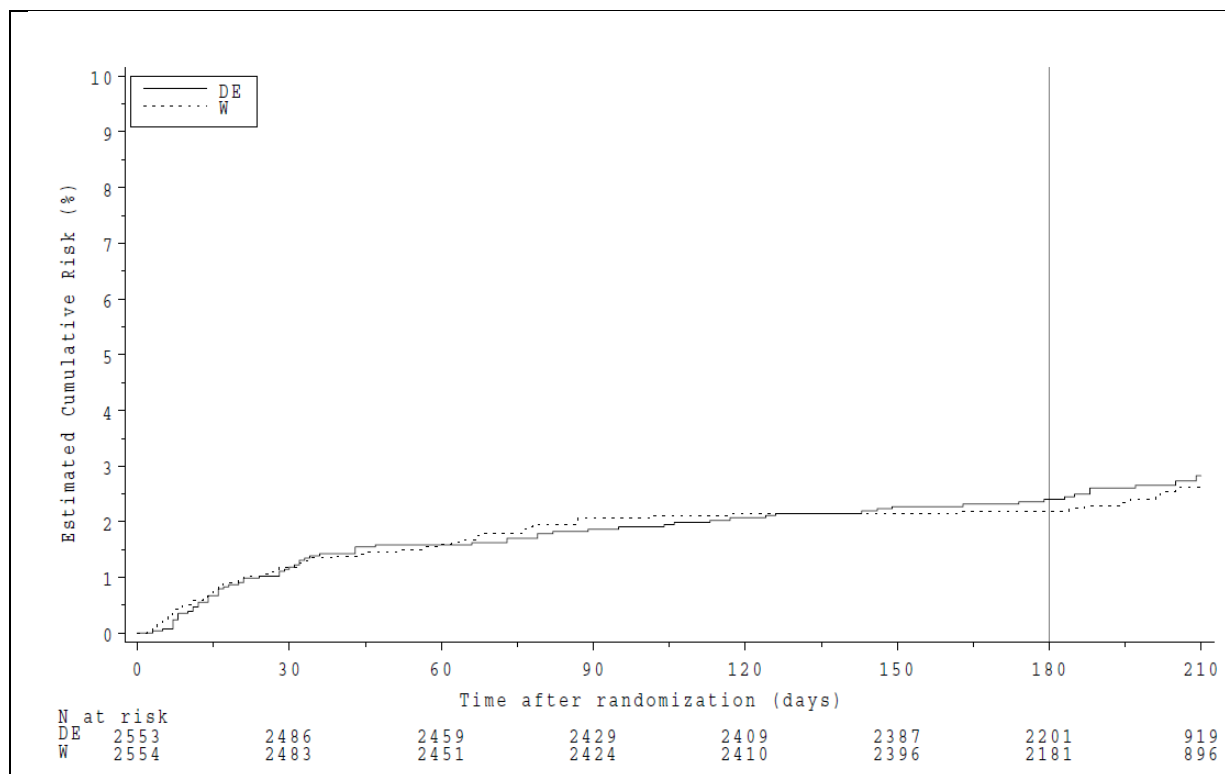


Figura 2: Tiempo hasta el primer evento adjudicado de TEV y muerte relacionada con TEV hasta el fin del período postratamiento para el conjunto de datos combinados de RE-COVER y RE-COVER II

Tabla 10: Análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios (TEV es un criterio de valoración compuesto de TVP y/o EP) hasta el fin del período postratamiento para los estudios RE-COVER y RE-COVER II combinados

	Dabigatrán etexilato 150 mg	Warfarina
RE-COVER/RE-COVER II combinados		
Pacientes, n (%)	2.553 (100,0)	2.554 (100,0)
TEV sintomática recurrente y muerte relacionada con TEV	68 ( 2,7)	62 ( 2,4)
Razón de riesgo versus warfarina	1,09	
IC 95 %	(0,77, 1,54)	
Criterios de valoración de eficacia secundarios		
TEV sintomática recurrente y muertes por todas las causas	109 (4,3)	104 (4,1)
IC 95 %	3,52, 5,13	3,34, 4,91
TVP sintomática	45 (1,8)	39 (1,5)

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

IC 95 %	1,29, 2,35	1,09, 2,08
EP sintomática	27 (1,1)	26 (1,0)
IC 95 %	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Muertes relacionadas con TEV	4 (0,2)	3 (0,1)
IC 95 %	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Muertes por todas las causas	51 (2,0)	52 (2,0)
IC 95 %	1,49, 2,62	1,52, 2,66

### Otros parámetros evaluados

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

El infarto de miocardio se produjo con una frecuencia baja en todos los cuatro estudios de TEV en todos los grupos de tratamiento. La muerte de origen cardíaco se produjo en un paciente del grupo de tratamiento con warfarina.

En los tres estudios con control activo, se informó una mayor incidencia de infarto de miocardio en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato (20; 0,5 %) que en aquellos que recibieron warfarina (5; 0,1 %).

En el estudio RE-SONATE, en el cual se comparó el dabigatrán etexilato frente a un placebo, hubo 1 evento de infarto de miocardio en cada uno de los grupos de tratamiento, lo cual dio lugar a tasas de infarto de miocardio con dabigatrán iguales a las observadas con el placebo.

### Pruebas de función hepática

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

En los estudios con control activo RE-COVER, RE-COVER II y RE-MEDY se produjeron potenciales anomalías de las pruebas de función hepática, con una incidencia comparable o más baja en los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que en los pacientes tratados con warfarina. En el estudio RE-SONATE, no hubo ninguna diferencia marcada entre los grupos de dabigatrán y de placebo en lo que respecta a valores de pruebas de función hepática anormales posiblemente significativos desde el punto de vista clínico. [12]

### ***Estudios clínicos de prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada: [51]***

La evidencia clínica ha demostrado que el dabigatrán etexilato es un tratamiento seguro y efectivo para la TVP y/o la EP recurrente. Se llevaron a cabo dos estudios randomizados, de grupos paralelos, doble ciego, en pacientes previamente tratados con terapia anticoagulante. En el estudio RE-MEDY, un estudio con control de warfarina, se enrolaron pacientes que ya habían sido tratados durante un lapso de 3 a 12 meses y que necesitaban continuar con el tratamiento anticoagulante, y en el estudio RE-SONATE, un estudio con control de placebo, se enrolaron pacientes que ya habían sido tratados durante 6 a 18 meses con inhibidores de la vitamina K.

El objetivo del estudio RE-MEDY fue comparar la seguridad y la eficacia del dabigatrán etexilato oral (150 mg dos veces al día) frente a la warfarina (valor objetivo de INR 2,0-3,0) para el tratamiento prolongado y la prevención de la TVP y/o la EP sintomática recurrente. Un total de 2.866 pacientes fueron randomizados, y 2.856 de ellos recibieron tratamiento. Los eventos índice en el nivel basal fueron: TVP -65,1 %, EP -23,1 %, EP y TVP -11,7 %. Las características basales de los pacientes fueron: media de edad 54,6 años, sexo masculino 61,0 %, raza caucásica 90,1 %, raza asiática 7,9 %, raza negra 2,0 %. Las comorbilidades incluyeron hipertensión 38,6 %, diabetes mellitus 9,0 %, arteriopatía coronaria 7,2 % y úlcera gástrica o duodenal 3,8 %. Medicamentos concomitantes: reguladores del sistema renina-angiotensina 27,9 %, vasodilatadores 26,7 %, hipolipemiantes 20,6 %, AINES 18,3 %, betabloqueantes

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

16,3 %, bloqueadores del canal de calcio 11,1 %, aspirina 7,7 %, inhibidores de la P-gp 2,7 % (verapamilo 1,2 % y amiodarona 0,7 %), antiplaquetarios 0,9 %. La duración del tratamiento con dabigatrán etexilato fue de entre 6 y 36 meses (mediana -534,0 días). En el caso de los pacientes randomizados a warfarina, la mediana del tiempo dentro del rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue 64,9 %.

El estudio RE-MEDY demostró que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día fue no inferior a la warfarina ( $p = 0,0135$  para la no inferioridad). Los eventos de sangrado (ESG/ESCR; sangrado de cualquier tipo) fueron significativamente más bajos en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Al igual que lo observado en los estudios RE-COVER/RE-COVER II combinados, en el estudio RE-MEDY el uso concomitante de inhibidores de la P-gp fue informado por un número reducido de pacientes (2,7 %); el verapamilo (1,2 %) y la amiodarona (0,7 %) fueron los más frecuentes. En los estudios de tratamiento de la TEV aguda combinados, el uso concomitante de inhibidores de la P-gp fue informado por un número reducido de pacientes (2,0 %); los más frecuentes fueron verapamilo (1,2 % en total) y amiodarona (0,4 % en total).

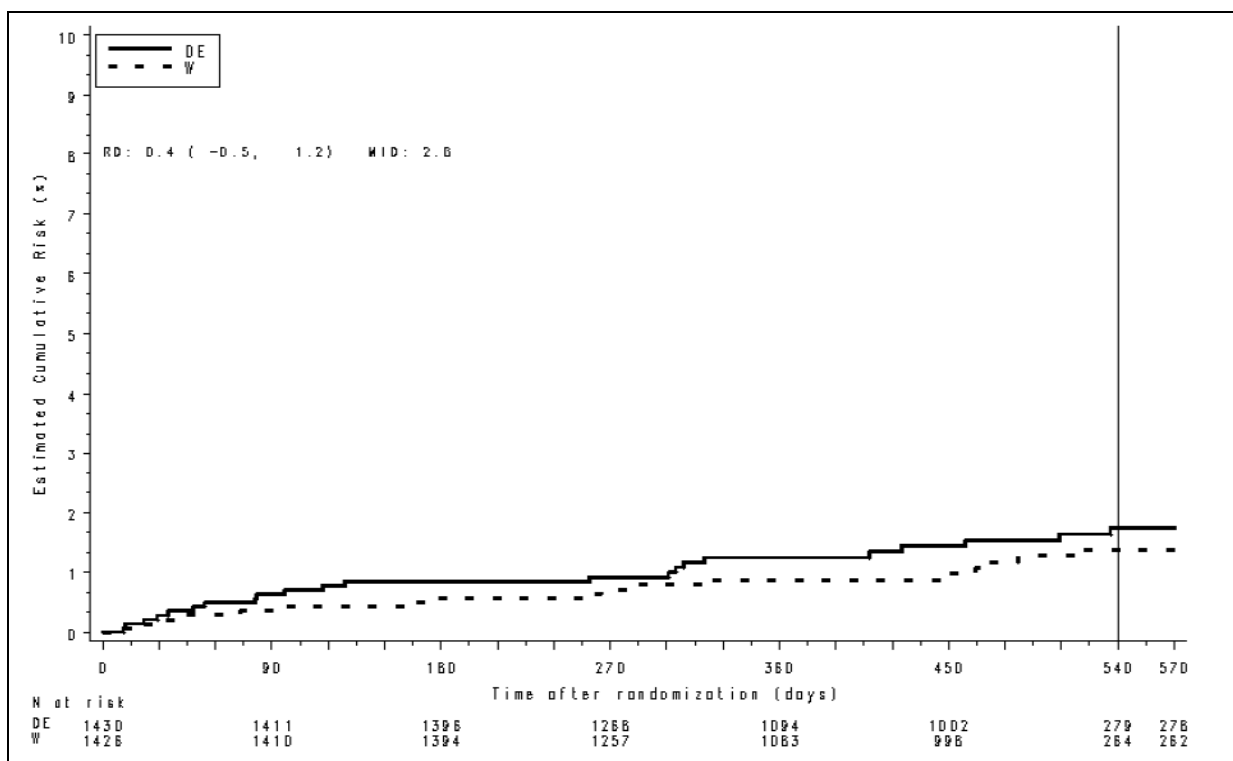


Figura 3: Tiempo hasta el primer evento adjudicado de TEV y muerte relacionada con TEV hasta el fin del período de tratamiento planeado para el estudio RE-MEDY

En la Tabla 11 se presentan los datos de los resultados clave del estudio RE-MEDY.

Tabla 11: Análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios (TEV es un criterio de valoración compuesto de TVP y/o EP) hasta el fin del período postratamiento para el estudio RE-MEDY

	Dabigatrán etexilato 150 mg	Warfarina
<b>RE-MEDY</b>		
Pacientes, n (%)	1.430 (100,0)	1.426 (100,0)
TEV sintomática recurrente y muerte relacionada con TEV	26 (1,8)	18 (1,3)
Razón de riesgo versus warfarina	1,44	
IC 95 %	0,78, 2,64	
Valor p (no inferioridad)	0,0135	
Pacientes con evento a los 18 meses	22	17
Riesgo acumulado a los 18 meses (%)	1,7	1,4
Diferencia de riesgo frente a la warfarina (%)	0,4	
IC 95 %	-0,5, 1,2	
Valor p (no inferioridad)	< 0,0001	
<b>Criterios de valoración de eficacia secundarios</b>		
TEV sintomática recurrente y muertes por todas las causas	42 (2,9)	36 (2,5)
IC 95 %	2,12, 3,95	1,77, 3,48
TVP sintomática	17 (1,2)	13 (0,9)
IC 95 %	0,69, 1,90	0,49, 1,55
EP sintomática	10 (0,7)	5 (0,4)
IC 95 %	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Muertes relacionadas con TEV	1 (0,1)	1 (0,1)
IC 95 %	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Muertes por todas las causas	17 (1,2)	19 (1,3)
IC 95 %	0,69, 1,90	0,80, 2,07

El objetivo del estudio RE-SONATE fue evaluar la superioridad de dabigatrán etexilato frente al placebo para la prevención de la TVP y/o EP sintomática recurrente en pacientes que ya habían completado 6 a 18

meses de tratamiento con antagonistas de la vitamina K. El tratamiento previsto era 6 meses de dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día sin necesidad de monitoreo.

Los eventos índice en el nivel basal fueron: TVP 64,5 %, EP 27,8 %, EP y TVP 7,7 %. Un total de 1.353 pacientes fueron randomizados, y 1.343 de ellos recibieron tratamiento. Las características basales de los pacientes fueron: media de edad 55,8 años, sexo masculino 55,5 %, raza caucásica 89,0 %, raza asiática 9,3 %, raza negra 1,7 %. Las comorbilidades incluyeron hipertensión 38,8 %, diabetes mellitus 8,0 %, arteriopatía coronaria 6,0 % y úlcera gástrica o duodenal 4,5 %. Medicamentos concomitantes: reguladores del sistema renina-angiotensina 28,7 %, vasodilatadores 19,4 %, hipolipemiantes 17,9 %, betabloqueantes 18,5 %, bloqueadores del canal de calcio 8,9 %, AINES 12,1 %, aspirina 8,3 %, antiplaquetarios 0,7 %, inhibidores de la P-gp 1,7 % (verapamilo 1,0 % y amiodarona 0,3 %).

El estudio RE-SONATE demostró que dabigatrán etexilato era superior al placebo para la prevención de los eventos de TVP/EP sintomática recurrente, incluidas las muertes por causa desconocida, con una reducción del riesgo del 92 % durante el período de tratamiento ( $p < 0,0001$ ). Todos los análisis secundarios y de sensibilidad del criterio de valoración primario y todos los criterios de valoración secundarios confirmaron la superioridad de dabigatrán etexilato respecto del placebo. Las tasas de ESG y la combinación de ESG/ESCR fueron significativamente más altas en los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que en aquellos que recibieron placebo.

El estudio incluyó un seguimiento observacional de 12 meses tras la conclusión del tratamiento. Luego de interrumpirse la medicación del estudio, el efecto se mantuvo hasta el fin del seguimiento, lo que indica que el efecto inicial del tratamiento de dabigatrán etexilato se sostuvo. No se observó ningún efecto rebote. Al final del seguimiento, la tasa de eventos de TEV en los pacientes tratados con dabigatrán etexilato fue del 6,9 % frente a un 10,7 % en el grupo de placebo (razón de riesgo 0,61 (0,42, 0,88),  $p = 0,0082$ ).

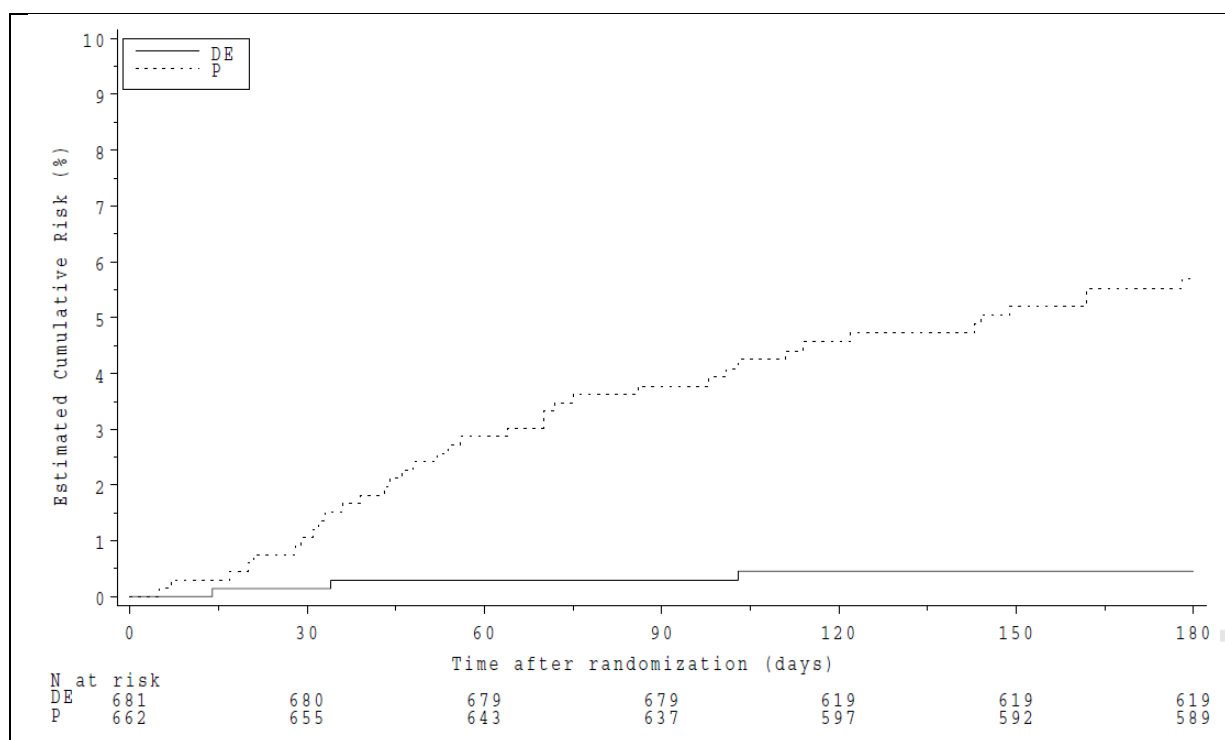


Figura 4: Tiempo hasta el primer evento adjudicado de TEV y muerte relacionada con TEV hasta el fin del período de tratamiento planeado para el estudio RE-SONATE

En la Tabla 12 se presentan los datos de los resultados clave del estudio RE-SONATE.

Tabla 12: Análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios (TEV es un criterio de valoración compuesto de TVP y/o EP) hasta el fin del período postratamiento para el estudio RE-SONATE

	Dabigatrán etexilato 150 mg	Placebo
RE-SONATE		
Pacientes, n (%)	681 (100,0)	662 (100,0)
TEV sintomática recurrente y muertes relacionadas	3 (0,4)	37 (5,6)
Razón de riesgo	0,08	
IC 95 %	0,02, 0,25	
Valor p	< 0,0001	
Criterios de valoración de eficacia secundarios		
TEV sintomática recurrente y muertes por todas las causas	3 (0,4)	37 (5,6)
IC 95 %	0,09, 1,28	3,97, 7,62
TVP sintomática	2 (0,3)	23 (3,5)
IC 95 %	0,04, 1,06	2,21, 5,17
EP sintomática	1 (0,1)	14 (2,1)
IC 95 %	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Muertes relacionadas con TEV	0 (0)	0 (0)
IC 95 %	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Muertes por causa desconocida	0 (0)	2 (0,3)
IC 95 %	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Muertes por todas las causas	0 (0)	2 (0,3)
IC 95 %	0,00, 0,54	0,04, 1,09

#### Otros parámetros evaluados

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada: [12]*

El infarto de miocardio se produjo con una frecuencia baja en todos los cuatro estudios de TEV en todos los grupos de tratamiento. La muerte de origen cardíaco se produjo en un paciente del grupo de tratamiento con warfarina.

En los tres estudios con control activo, se informó una mayor incidencia de infarto de miocardio en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato (20; 0,5 %) que en aquellos que recibieron warfarina (5; 0,1 %).

En el estudio RE-SONATE, en el cual se comparó el dabigatrán etexilato frente a un placebo, hubo 1 evento de infarto de miocardio en cada uno de los grupos de tratamiento, lo cual dio lugar a tasas de infarto de miocardio con dabigatrán iguales a las observadas con el placebo.

### Pruebas de función hepática

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada: [12]*

En los estudios con control activo RE-COVER, RE-COVER II y RE-MEDY se produjeron potenciales anomalías de las pruebas de función hepática, con una incidencia comparable o más baja en los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que en los pacientes tratados con warfarina. En el estudio RE-SONATE, no hubo ninguna diferencia marcada entre los grupos de dabigatrán y de placebo en lo que respecta a valores de pruebas de función hepática anormales posiblemente significativos desde el punto de vista clínico.

### 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  $C_{\text{máx}}$  alcanzada dentro de las 0,5 y 2,0 horas post-administración. La  $C_{\text{máx}}$  y el ABC son proporcionales a la dosis. Luego de la  $C_{\text{máx}}$ , 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 [52, 53]. 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 13 [11].

Tabla 13: Vida media de dabigatran total en voluntarios sanos y sujetos con alteración de la función renal.

<b>Tasa de filtración glomerular (CrCl)</b>	<b>gMedia (gCV%; rango) vida media</b>
<b>[mL/min]</b>	<b>[h]</b>
> 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 como cápsulas de HPMC fue de aproximadamente 6,5 % [54].

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 por un factor de 1,4 (+37%) en comparación con la formulación en cápsulas de referencia cuando los gránulos se toman sin la cubierta de HPMC de la cápsula [55, 56]. Es por ello que la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse en todas las instancias del uso clínico a fin de evitar un incremento no intencional de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por lo tanto, se debe indicar a los pacientes que no deben abrir las cápsulas y que no deben tomar los gránulos solos (p. ej., espolvoreados sobre las comidas o mezclados con las bebidas). (ver "Posología 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 máximas altas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas de la administración, ó a las 7 a 9 horas luego de la cirugía (estudio BISTRO Ib) [57]. 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 [58].

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 esterasas 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 [58, 59].

Se observó una baja unión de dabigatran a proteínas plasmáticas humanas (34-35%), independiente de la concentración [60]. 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 vía oral de etexilato de dabigatran en un estudio de Fase I fue 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). [11]

El clearance de dabigatran por hemodiálisis fue investigado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD por sus siglas en inglés) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con una tasa de 700 ml/min de flujo de dializado, cuatro horas de duración, un flujo sanguíneo ya sea 200 ml/min o 350 - 390ml/min. Esto resultó en un retiro de un 50% o 60% de las concentraciones de dabigatran libre o total, respectivamente. La cantidad de fármaco retirado mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo. La actividad anticoagulante de dabigatran disminuyó al disminuir su concentración plasmática y la relación PK/PD no fue afectada por el procedimiento. [37, 47]

### *Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

La mediana del ClCr en el estudio RE-LY fue 68,4 ml/min. Casi la mitad (45,8 %) de los pacientes del estudio RE-LY tuvieron un valor de ClCr > 50 - < 80 ml/min. Los pacientes con deterioro renal moderado (ClCr 30-50 ml/min) tuvieron en promedio concentraciones plasmáticas de dabigatran 2,29 veces y 1,81 veces más altas antes y después de la dosis, respectivamente, en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal (ClCr ≥ 80 ml/min).[1]

### *Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:[12, 61]*

La mediana de ClCr en el estudio RE-COVER fue 100,3 ml/min. El 21,7 % de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (ClCr > 50 - < 80 ml/min) y el 4,5 % de los pacientes tenía insuficiencia renal moderada (ClCr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron concentraciones valle en estado de equilibrio de dabigatrán que fueron en promedio 1,7 y 3,4 veces más altas en comparación con los pacientes con ClCr > 80 ml/min. Se observaron valores similares para la ClCr en el estudio RE-COVER II.

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada: [12]*

La mediana de ClCr en el estudio RE-MEDY y en el estudio RE-SONATE fue 99,0 ml/min y 99,7 ml/min respectivamente. El 22,9 % y el 22,5 % de los pacientes tuvo valores de ClCr > 50 - < 80 ml/min, y el 4,1 % y el 4,8 % tuvo valores de ClCr de 30-50 ml/min en el estudio RE-MEDY y en el estudio RE-SONATE.

*Pacientes de edad avanzada:*

Estudios de farmacocinética específicos realizados en pacientes de edad avanzada en estudios de Fase I indicaron un aumento de 1,4 a 1,6 veces (+ 40 al 60 %) en el valor de AUC y de más de 1,25 veces (+25 %) en los valores de  $C_{max}$  en comparación con los sujetos jóvenes [52].

El  $AUC_{t,ss}$  y  $C_{max,ss}$  en hombres y mujeres ancianos (> 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 altos, respectivamente, para los hombres de edad avanzada que para los sujetos de sexo masculino de 18 - 40 años de edad [62].

El aumento observado en la exposición a dabigatran se correlacionó con la reducción en la depuración (clearance) de creatinina relacionada con la edad. [22, 30]

El efecto por edad de la exposición de dabigatran se confirmó en el estudio RE-LY, con aproximadamente una concentración plasmática valle de 1,3 veces (+31%) superior para sujetos  $\geq 75$  años y de aproximadamente un 22% menor en sujetos <65 años en comparación con sujetos de edad entre 65 y 75 años. [1].

*Insuficiencia hepática:*

No se observó cambio en la exposición a dabigatran en 12 sujetos en un estudio de fase I realizado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) comparados con 12 controles [63].

*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  $\geq 2$  (LSN) fueron excluidos de los ensayos [1].

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular: [1]*

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con enfermedad hepática activa, lo cual comprende, sin carácter taxativo, la elevación persistente de las enzimas hepáticas a valores  $\geq 2$  veces el límite superior del rango normal (LSN) y la presencia de hepatitis A, B o C.

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:*

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con disfunción hepática moderada o severa (Clase B y C de Child-Pugh) o con una enfermedad hepática con una repercusión prevista en la sobrevida del

paciente o con enzimas hepáticas elevadas en valores  $\geq 2$  veces el límite superior del rango normal (LSN). [2,3]

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con disfunción hepática moderada o severa (Clase B y C de Child-Pugh) o con una enfermedad hepática con una repercusión prevista en la sobrevida del paciente o con enzimas hepáticas elevadas en valores  $\geq 2$  veces el límite superior del rango normal (LSN). [4,5]

*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  $\geq 50$  kg y < 100 kg sin que se detectaran diferencias claras. Se dispone de escasa información en pacientes de  $\leq 50$  kg. [1]

*Género:*

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular*

En los pacientes con fibrilación auricular, las mujeres tuvieron en promedio valores 1,3 veces (+30 %) más altos en las concentraciones valle y en las concentraciones post-dosis [1, 22].

*Prevención de Tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla o cirugía programada de cadera:*

La exposición al fármaco en los estudios de prevención primaria de TEV fue de aproximadamente 1,4 a 1,5 veces más alta (+ 40% a 50%) en pacientes mujeres [7,43, 44 ].

Este hallazgo no tuvo importancia clínica alguna.

*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 [64, 65 ].

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en pacientes de raza negra, que no sugieren diferencias relevantes [1].

*Interacciones farmacocinéticas:*

Los estudios de interacción in vitro no mostraron ninguna inhibición o inducción del citocromo P450 [36]. 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).

*Atorvastatina:* Cuando dabigatran etexilato fue coadministrado con atorvastatina, un sustrato del CYP3A4, la exposición de atorvastatina, los metabolitos de atorvastatina y de dabigatran no se modificaron, indicando falta de interacción. [66]

*Diclofenaco:* Cuando dabigatran etexilato se administró conjuntamente con diclofenaco, un sustrato del CYP2C9, la farmacocinética de ambas drogas permaneció sin cambios, indicando una falta de interacción entre dabigatran etexilato y diclofenaco [67].

*Interacciones con inhibidores /inductores de la glicoproteína P (P-gp)*

Debido a que la pro-droga etexilato de dabigatran (pero no dabigatran) es un sustrato del transportador glicoproteína P. Por lo tanto, se investigaron las medicaciones concomitantes con inhibidores e inductores de este transportador: se investigaron las posibles interacciones con los siguientes medicamentos:

## Medicación conjunta con inhibidores de la P-gp

*Amiodarona:* Cuando dabigatrán etexilato se administró con una dosis única oral de 600 mg de amiodarona, la magnitud y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA se mantuvieron básicamente inalteradas. Los valores de AUC y  $C_{\max}$  de dabigatrán se incrementaron por un factor de aproximadamente 1,6 y 1,5 (+60 % y 50 %), respectivamente [14].

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

En el estudio de farmacocinética poblacional del estudio RE-LY, no se observó ningún cambio importante en los niveles valle de dabigatran en los pacientes que recibieron amiodarona [68] (ver Interacciones).

*Dronedarona:* Cuando se administró dabigatran etexilato y dronedarona conjuntamente, los valores totales de  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{\max}$  de dabigatran aumentaron alrededor de 2,4 y 2,3 veces (+136% y 125%), respectivamente, luego de dosis múltiples de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y alrededor de 2,1 y 1,9 veces (+114% y 87%), respectivamente, luego de una dosis única de 400 mg. La vida media terminal y el clearance renal de dabigatran no fueron afectados por dronedarona. Cuando dosis únicas y múltiples de dronedarona fueron administradas 2 horas después de dabigatran etexilato, los aumentos en el  $AUC_{0-\infty}$  de dabigatran fueron de 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. [37]

*Verapamilo:* Cuando dabigatrán etexilato se coadministró junto con verapamilo oral, los valores de AUC y  $C_{\max}$  de dabigatrán aumentaron de manera dependiente del momento de administración y de la formulación de verapamilo utilizada.

La mayor elevación de la exposición a dabigatran, se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo administrada una hora antes de la toma de dabigatran etexilato (aumento de la  $C_{\max}$  aproximadamente 2,8 veces (+ 180%) y del ABC aproximadamente 2,5 veces (+ 150%)). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la  $C_{\max}$  aproximadamente 1,9 veces (+ 90%) y el ABC aproximadamente 1,7 veces (+ 70%)) o administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la  $C_{\max}$  aproximadamente 1,6 veces (+ 60%) y el ABC aproximadamente 1,5 veces (+ 50%)). Esto puede explicarse por la inducción de P-gp en los intestinos por el tratamiento crónico con verapamilo.

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). [15].

No existe información para la aplicación parenteral de verapamilo, sin embargo dado al mecanismo de la interacción, no se espera efectos relevantes.

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

En el estudio de farmacocinética poblacional del estudio RE-LY, no se produjo ningún cambio importante en los valores valle de dabigatran en los pacientes que recibieron verapamilo [68] (Ver Interacciones).

*Ketoconazol:* El ketoconazol administrado por vía sistémica, aumenta la  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{\max}$  de dabigatran en un factor de alrededor de 2,4 (+ 138 % y 135%, respectivamente), tras una dosis única de 400 mg, y en incrementos por un factor aproximadamente de 2,5 (+153% y 149%) respectivamente, tras dosis múltiples de 400 mg ketoconazol cada día. El tiempo pico, la vida media terminal, y el tiempo promedio de residencia no fueron afectados por el ketoconazol. [24]

*Clarithromicina:* Cuando se administró claritromicina 500 mg dos veces al día junto con dabigatran etexilato no se observó interacción PK alguna clínicamente relevante (aumentó la  $C_{max}$  aproximadamente 15 % y el ABC aproximadamente 19%) [39].

*Quinidina:* La quinidina se administró en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1000 mg. Se administró dabigatran etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, y al 3º día con o sin quinidina. El  $ABC_{\tau,ss}$  y la  $C_{max,ss}$  de dabigatran aumentaron un promedio de 1,5 veces (+ 53 % y 56 %) respectivamente con quinidina concomitante. [16]

*Ticagrelor:* Cuando una única dosis de 75 mg de dabigatrán etexilato fue co-administrada simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el ABC y la  $C_{max}$  de dabigatrán se incrementaron en 1.73 veces y 1.95 veces (+73% y +95%) respectivamente. Luego de múltiples dosis de ticagrelor 90 mg dos veces al día, el incremento de la exposición a dabigatran se redujo a 1.56 veces y 1.46 veces (+56% y +46%) para la  $C_{max}$  y el ABC, respectivamente. [33]

La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatran etexilato (en estado estacionario) incrementó el  $ABC_{\tau,ss}$  y  $C_{max,ss}$  en 1.49-veces y 1.65-veces (+49% and 65%), respectivamente, comparando con dabigatran etexilato administrado solo. Cuando una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor se administró 2 horas luego de 110 mg de dabigatran etexilato (en estado estacionario), el aumento de dabigatran  $ABC_{\tau,ss}$  y  $C_{max,ss}$  se redujo 1.27 veces y 1.23 veces (+27% y 23%), respectivamente, comparando con dabigatran etexilato administrado solo. La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor BID (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatran etexilato incrementó el ajuste del  $ABC_{\tau,ss}$  y  $C_{max,ss}$  de dabigatran 1.26 veces y 1.29 veces, respectivamente, comparando con dabigatran etexilato administrado solo. [40]

#### Medicación conjunta con sustratos de P-gp

*Digoxina:* Cuando se administró dabigatran etexilato junto con digoxina, un sustrato de P-gp, no se observaron interacciones PK. Ni dabigatran, ni el pro-fármaco dabigatran etexilato, es un inhibidor de P-gp clínicamente significativo [41].

#### Medicación conjunta con inductores P-gp

*Rifampicina:* La dosificación previa de prueba del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg al día durante 7 días disminuyó el pico total de dabigatran y la exposición total un 65.5 y 67 %, respectivamente. Se redujo el efecto inductor dando como resultado la exposición de dabigatran cerca de la referencia al día 7 después de suspender el tratamiento con rifampicina. No se observó aumento alguno de biodisponibilidad después de otros 7 días. [35]

#### Co-medicación con antiplaquetarios:

##### *Ac. Acetilsalicílico (AAS):*

El efecto de la administración concomitante de dabigatran etexilato y el ácido acetilsalicílico sobre el riesgo de sangrados se estudió en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de Fase II en el que se aplicó una administración conjunta de AAS randomizado. Basado en análisis de regresión logística, la administración conjunta de AAS y dabigatran etexilato 150 mg dos veces por día puede aumentar el riesgo de sangrado de 12 % a 18 % y 24% con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente. [69]

A partir de los datos reunidos del estudio RE-LY de Fase III, se observó que la medicación conjunta de AAS o clopidogrel con dabigatran etexilato en dosis de 110 o 150 mg dos veces al día puede aumentar el riesgo de un sangrado mayor. Sin embargo, el aumento de la tasa de eventos de sangrado por la medicación conjunta de AAS o clopidogrel también se observó con warfarina. [1].

*AINEs:* Se demostró que los AINEs administrados para analgesia perioperatoria de corto plazo no se asocian con el incremento del riesgo de sangrado cuando se administran conjuntamente con dabigatran etexilato. Existe evidencia limitada con respecto al uso regular de medicamentos AINE con vida media menor a 12 horas durante el tratamiento con dabigatran etexilato y la misma no sugirió riesgo adicional de sangrado. [65]

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

Los AINEs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY. [13]

*Clopidogrel:* En un estudio de Fase I [71] con hombres jóvenes voluntarios sanos, la administración concomitante de dabigatran etexilato y clopidogrel dio por resultado la no prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar (CBT) en comparación con la monoterapia de clopidogrel. Adicionalmente, el  $ABC_{t,ss}$  y la  $C_{max,ss}$  de dabigatran y las mediciones de coagulación del efecto de dabigatran, aPTT, ECT o TT (anti FIIa), o la inhibición de agregación plaquetaria (IPA) como medición del efecto de clopidogrel permaneció sin cambios en comparación con el tratamiento combinado y los respectivos mono tratamientos. Con una dosis de carga de 300 o 600 mg de clopidogrel, el  $ABC_{t,ss}$  y la  $C_{max,ss}$  de dabigatran aumentaron aproximadamente 1,3 a 1,4 veces (+30 a 40%).[2] (ver subsección arriba en AAS)

*Antiplaquetarios u otros anticoagulantes:* El uso concomitante de dabigatran etexilato y antiplaquetarios o anticoagulantes de otro tipo puede aumentar el riesgo de sangrado [13] (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Medicación conjunta con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:

Los ISRS incrementaron el riesgo de sangrado en el estudio RE-LY en todos los grupos de tratamiento. [1]

Medicación conjunta con agentes elevadores del pH gástrico:

Los cambios en la exposición a dabigatrán, según lo determinado por el análisis farmacocinético poblacional, provocados por los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiácidos no se consideraron clínicamente relevantes puesto que la magnitud de dicho efecto fue mínima (disminución fraccional de la biodisponibilidad no significativa para los antiácidos y 14,6 % para los IBP) [22].

*Pantoprazol:* Cuando dabigatran etexilato se administró conjuntamente con pantoprazol, se observó una disminución del área de dabigatran según la curva de tiempo de concentración de plasma de aproximadamente 30%. Pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones se administraron conjuntamente con dabigatran etexilato en ensayos clínicos y no se observó efecto alguno sobre el sangrado o la eficacia. [72]

*Para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular:*

En el estudio de Fase III, RE-LY, la administración conjunta con IBP no se tradujo en un descenso de los niveles valle y, en promedio, sólo causó una ligera reducción de las concentraciones post-dosis (-11 %). En concordancia con ello, la comedicación con IBP aparentemente no estuvo asociada con una mayor incidencia de eventos de accidente cerebrovascular o embolia sistémica, especialmente en comparación con la warfarina y, por lo tanto, la reducción de la biodisponibilidad provocada por la administración conjunta de pantoprazol aparentemente careció de relevancia clínica. [1]

*Ranitidina:* La administración de ranitidina junto con dabigatran etexilato no tuvo ningún efecto significativo sobre la extensión de la absorción de dabigatran. [73]

## **Toxicología**

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad aguda oral en ratas [74] y ratones [75]. En ambas especies, la dosis letal aproximada luego de la administración de una dosis oral única fue mayor de 2000 mg/kg. En perros [76] y monos Rhesus [77], la administración oral de 600 mg/kg de etexilato de dabigatran no indujo ningún cambio toxicológico significativo.

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

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 [78] y conejos [79]. 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 [80], 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 [81-85].

En estudios de por vida en ratones y ratas no hubo evidencia de potencial tumorigénico de dabigatran etexilato hasta una dosis de 200 mg/kg (equivalente de base libre). [86, 87]

### **Condiciones de almacenamiento**

Blíster:

Almacenar en el envase original para proteger de la humedad.

Las cápsulas no deben colocarse en pastilleros ni en organizadores de dosis, a menos que las cápsulas puedan mantenerse dentro del envase original.

Frasco:

Una vez abierto, el producto debe utilizarse dentro de los 4 meses siguientes. Mantener el frasco herméticamente cerrado. Almacenar en el envase original para protegerlo de la humedad.

No colocar las cápsulas en pastilleros ni en organizadores de dosis.

### **Presentación**

Envases con X cápsulas duras de 75 mg

Envases con X cápsulas duras de 110 mg

Envases con X cápsulas duras de 150 mg

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

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

## Referencias bibliográficas

1. Reilly P, Wang S, Varrone J, Yamamura N. Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy (RE LY®) comparing the efficacy and safety of two blinded doses of dabigatran etexilate with open label warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: prospective, multi-centre, parallel-group, non-inferiority trial (RE-LY STUDY). (U09-3249-02)
2. Eibert S, Sauce C, Baanstra D, Yamamura N, Lemke U, Schulman S. A phase III, randomised, double blind, parallel-group study of the efficacy and safety of oral dabigatran etexilate (150 mg bid) compared to warfarin (INR 2.0-3.0) for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism.. (U09-1400-01)
3. Christiansen AV, Kurz C, Le MF. A phase III randomised, double blind, parallel-group study of the efficacy and safety of oral dabigatran etexilate (150 mg bid) compared to warfarin (INR 2.0-3.0) for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism, following initial .. (U11-2298-01)
4. Kvanme AM, Lemke U, Koeppen M, Kurz C, Liu D. A phase III, randomised, multicenter, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral dabigatran etexilate (150 mg bid) compared to warfarin (INR 2.0-3.0) for the secondary prevention of venous.. (U10-2533-01)
5. Baanstra D, Frampton H, Peter N. Twice-daily oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism in patients with symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. (U11-2267-02)
6. Lins LE, Hermansson K, Stangier J, Nehmiz G, VanderMaelen CP. Multicenter, open-label, ascending dose study of BIBR 1048 in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. Bisto I (Boehringer Ingelheim Study in ThROMbosis). (U02-1716)
7. Reilly P. 2.5 Clinical Overview Dabigatran etexilate, 110 mg and 150 mg hard capsules. (U09-2342-01)
8. Whiting G. Clinical Overview Treatment of acute deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE) and prevention of related death and Prevention of recurrent deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE) and related death. (U12-2616-01)
9. Brueckmann M. Strengthening of precautionary wording regarding the assessment of renal function. (U11-2405-01)
10. Shakeri-Nejad K, Staehle H, Stangier J, Rathgen K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 150 mg dabigatran etexilate p.o. in patients with different degrees of renal impairment. 9 November 2006. (U06-1704)
11. Kreuzer J, Farrell C. Summary of Clinical Safety. (U12-2617-01)
12. Brueckmann M, Haertter S, Zilles P, Colbatzky F, Reilly P. Amendment to Pradaxa ® CCDS after approval of dabigatran etexilate for SPAF in US and EU. Amendment to Pradaxa ® CCDS concerning the use of fibrinolytic agents for acute ischemic stroke and the simultaneous use of ticagrelor (plus ASA), selective serotonin re-uptake inhibitors or dronedarone (Multaq®). (U11-1992-01)
13. Reseski K, Rathgen K, Staehle H, Schaefer A, Jaehnig P, Stangier J. Relative Bioavailability of Dabigatran and Amiodarone after Multiple Oral Administrations of 150 mg Dabigatran Etexilate b.i.d. with or without 600 mg Amiodarone as Single Dose in Healthy Male and Female Volunteers (an Open-Label, Multiple-Dose, Group-Comparison Study). 13 November 2006. (U06-1610)
14. Rathgen K, Holbrook J, Haertter S, Nehmiz G. Relative bioavailability of single oral doses of 150 mg dabigatran etexilate with or without oral administration of verapamil in two different dosages (240 mg and 480 mg daily) administered at different time points relative to dabigatran etexilate dosing (open-label, fixed-sequence design), and relative bioavailability of single oral doses of 150 mg dabigatran etexilate given with

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

- or without single oral doses of 120 mg (IR) or 240 mg (ER) of verapamil in healthy male and female volunteers (open-label, randomised, five-way crossover design, phase I study. (U09-1052-01)
15. Habeck J, Lionetti D, Haertter S. A two-way crossover study to evaluate the safety and pharmacokinetics of quinidine sulfate alone (200 mg orally q2h to a maximum of 1,000 mg), dabigatran etexilate alone (150 mg BID for 3 days) and the co-administration of dabigatran etexilate, (150 mg BID) with quinidine sulfate. (200 mg q2h). (U09-3246-01)
  16. Haertter S. Addendum 01 Summary of Clinical Pharmacology Studies. Label variation drug interaction dabigatran etexilate with verapamil, quinidine or clarithromycin. (U09-1283-01)
  17. Zilles P, Brueckmann M. Clinical Overview Statement. Additional wording for Pradaxa® Company Core Data Sheet (CCDS) regarding the risk of bleeding in the elderly and the concomitant use of serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI). (U12-1072-01)
  18. Clements M, Hantel S. A Phase III, randomized, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of two different dose regimens (75 mg Day 1 followed by 150 mg Day 2 completion, and 110 mg Day 1 followed by 220 mg Day 2 completion) of dabigatran etexilate administered orally (capsules), compared to enoxaparin 30 mg twice a day subcutaneous for 12–15 days in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total knee replacement surgery - RE-MOBILIZE. (U06-1616)
  19. Christiansen AV, Schindler T, Hantel S, Stangier J. A phase III, randomised, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of two different dose regimens of orally administered dabigatran etexilate capsules [150 or 220 mg once daily starting with a half dose (i.e. 75 or 110 mg) on the day of surgery] compared to subcutaneous enoxaparin 40 mg once daily for 8 ±2 days, in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total knee replacement surgery RE-MODEL (Thromboembolism prevention after knee surgery). (U06-1617)
  20. Hettiarachchi R, Schindler T, Hantel S, Stangier J. A phase III randomised, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of two different dose regimens of orally administered dabigatran etexilate capsules [150 or 220 mg once daily starting with half dose (i.e. 75 or 110 mg) on the day of surgery] compared to subcutaneous enoxaparin 40 mg once daily for 28-35 days, in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total hip replacement surgery. RE-NOVATE (Extended thromboembolism prevention after hip surgery). (U06-1618)
  21. Dansirikul C, Haertter S, Staab A, Lehr T, Liesenfeld T. Combined population analysis of dabigatran etexilate. (U09-1399-02)
  22. Feifel U, Troost J, Nehmiz G, Lemke U, Boland K. Relative bioavailability of single doses of 150 mg dabigatran etexilate (capsule) when administered alone or in combination with a single dose of 400 mg ketoconazole (tablet) or in combination with 400 mg q.d. ketoconazole (tablet) at steady state in healthy male and female volunteers (an open label, fixed sequence, Phase I study). (U09-1350-01)
  23. Brückmann M. Pradaxa® CCDS update regarding prosthetic heart valve replacement. (U12-2589-01)
  24. Baruch L, Sherman O. Potential inaccuracy of point-of-care INR in dabigatran-treated patients. *Annals of Pharmacotherapy*, published ahead of print June 28, 2011, doi:10.1345/aph.1Q105Ann Pharmacother 2011;45(7/8):e40. (P11-08060)
  25. DeRemer CE, Gujral JS, Thornton JW, Sorrentino RA. Dabigatran falsely elevates point of care international normalized ratio results. *American Journal of Medicine*, Article in Press, Available online 3 June 2011, doi: 10.1016/j.amjmed.2011.02.009Am J Med 2011;124(9):e5-e6. (P11-08597)
  26. Ryn Jv, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and Haemostasis*, Prepublished online: March 29, 2010, doi:10.1160/TH09-11-0758Thromb Haemost 2010;103(6):1116-27. (P10-03790)

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

27. Stangier J, Holzschuh I, Liesenfeld KH. Populations pharmacokinetic report: Population Pharmacokinetics of BIBR 953 ZW in BISTRO II, a study to investigate the efficacy and safety of BIBR 1048 administered orally in the prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total hip or knee replacement surgery (1160.19). 5 April 2006. (U06-1997)
28. Reilly P, Varonne J, Wang S, Haertter S. 2.7 Clinical Summary Dabigatran etexilate 75 mg, 110 mg and 150 mg hard capsules. (U09-2262-01)
29. Holbrook J, Lobmeyer M, Strelkowa N, Giessmann T. Investigation of pharmacodynamic effects of dabigatran and ticagrelor (Part 1 and 2, open, non-randomised, 2 parallel groups) and assessment of ticagrelor interaction potential with dabigatran (Part 3, open, randomised, two-period cross-over) in healthy male subjects (1160.141). (U12-2002-01)
30. Brückmann M. Pradaxa Company Core Data Sheet (CCDS) Update regarding Ticagrelor. (U12-2274-01)
31. Feuring M. COS CCDS update Use of Fibrinolytics all indications. (U13-1552-02)
32. Timmer W, Koenen-Bergmann M, Nehmiz G, Lemke U, Sharma A. Relative bioavailability of single doses of 150 mg dabigatran etexilate (capsule) when administered alone, after seven days of dosing with 600 mg rifampicin (tablet), and seven days and fourteen days after last administration of rifampicin in healthy male and female volunteers (an open label, fixed sequence, Phase I study). (U09-1349-01)
33. Ludwig-Schwellinger E. Investigation of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of [14C]BIBR 1048 MS and [14C]BIBR 953 ZW. 16 August 2001. (U01-1602)
34. Haertter. S. Clinical Overview Statement. Amendment to Pradaxa® CCDS to include new information concerning the simultaneous use of Pradaxa® + dronedarone (Multaq®) and the clearance of dabigatran by hemodialysis in end stage renal disease. (U11-2787-01)
35. Luik G, Haertter S, Ring A, Reilly P, Friedman J, Arvay L, et al. A two-part study to determine the relative bioavailability of dabigatran etexilate 150 mg bid (capsules) with and without 600 mg quinidine sulfate tablets (Part 1) and to measure the effect of quinidine as a probe inhibitor of P-glycoprotein on the absorption of fexofenadine, a probe substrate of P-glycoprotein (Part 2) in healthy male and female volunteers. BI trial No. 1160.75. 10-Apr-2008. (U08-3299-01)
36. Iovino M, Brand T, Haertter S, Revollo I, Nehmiz G. Relative bioavailability of dabigatran after single oral administration of 150 mg dabigatran etexilate (capsule) with or without multiple oral administration of 500 mg clarithromycin (tablet) bid in healthy male and female volunteers (an open label, fixed sequence, clinical phase I study). (U08-2188-01)
37. Lobmeyer M. Pradaxa Company Core Date Sheet (CCDS) Update regarding Ticagrelor. (U13-2378-01)
38. Reseski K, Rathgen K, Staehle H, Schaefer A, Jaehnig P, Stangier J. Relative bioavailability of dabigatran and digoxin after 150 mg b.i.d. dabigatran etexilate and digoxin at 0.25 mg q.d. alone or following concomitant multiple oral administrations in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, multiple-dose, three-way crossover study). 13 November 2006. (U06-1612)
39. Zilles P, Rischke R, Reilly P. Risk Management Plan (RMP) PRADAXA Project No. 1160 Version 5.0. (U09-0227-01)
40. Hettiarachchi R, Bravo M-L, Stangier J. A randomised, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of different doses (50 mg b.i.d., 150 mg b.i.d., 225 mg b.i.d. and 300 mg q.d) of BIBR 1048 administered orally (capsules), compared to Enoxaparin 40 mg once a day subcutaneous, in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total hip or knee replacement surgery. BISTRO - 2 Study (Boehringer Ingelheim Study in ThROMbosis). (U04-1195-01)

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

41. Kodani N, Adachi T, Yamamura N, Hata A. A randomised, parallel-group, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of BIBR 1048 in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total knee replacement surgery. (U07-3436-01)
42. Hermansson K, Eriksson BI, Frampton H, Scott M, Yamamura N. A Phase III randomised, parallel group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of oral 220 mg dabigatran etexilate (110 mg on the day of surgery followed by 220 mg once daily) compared to subcutaneous 40 mg enoxaparin once daily for 28-35 days in prevention of venous thromboembolism in patients following primary elective total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). 1160.64. (U10-1392-03)
43. Heinrich-Nols J, Zilles P. Company Core Data Sheet update to include angioedema and anaphylactic reaction as side-effects under the System Organ Class immune disorders and to add a collapsing rule for traumatic haemorrhage. (U12-1693-01)
44. Moschetti V, Nehmiz G, Holbrook J, Tremmel M. Open label, non randomized, multiple dose Phase I study to investigate the elimination, pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of dabigatran etexilate (Pradaxa) under steady state conditions before, during and after haemodialysis in patients with.. (U11-2257-01)
45. Teutsch C. Amendment to CCDS concerning new data on the long term safety of dabigatran etexilate from the clinical trial 1160.71 RELY-ABLE (Long term multi-center extension of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation who completed the RE-LY trial). (U13-2692-01)
46. Kreuzer J, Friedman J. Summary of Clinical Efficacy. (U12-2617-01)
47. Stangier J, Staehle H, Rathgen K. Pharmacokinetics of BIBR 953 ZW after 150 mg of BIBR 1048 (oral pro-drug of BIBR 953) administered as capsule twice daily over seven days with or without Pantoprazole co-treatment to healthy male and female elderly subjects. 8 December 2003. (U03-1878)
48. Feifel U, Staehle H, Stangier J, Rathgen K. Safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics after single oral administration of 600 mg, 750 mg and 900 mg dabigatran etexilate as capsule in healthy subjects. A randomised, placebo-controlled study, double blind at each dose leve.. 25 August 2006. (U06-1614-01)
49. Stangier J. Absolute Bioavailability of Dabigatran administered as Dabigatran etexilate HPMC Capsule Formulation. Clinical Expert Statement. (U09-2347-01)
50. Brand T, Friedmann J, Schepers C, Sharma A, Sennewald R, Hanrieder K, et al. Relative bioavailability of dabigatran after administration of different application forms of a single oral dose of 150 mg dabigatran etexilate (capsule, powder for reconstitution into solution, pellets on food) in healthy male and female volunteers (an open-label, randomised, three-way crossover, clinical phase I study). (U09-1839-01)
51. Eriksson B, Svaerd R, Nehmiz G, Siemer A, Stangier J. Multicenter, open-label-study to assess PK profile of a single oral dose of 150 mg BIBR 1048 (capsule) in patients shortly after primary elective total hip replacement surgery. 30 May 2003. (U03-1309-01)
52. Ferguson K, Aitken H, Dickson J. Metabolism and Pharmacokinetics of (14C)BIBR 953 ZW after Administration of Single Doses of 5 mg (14C)BIBR 953 ZW Intravenously or 200 mg (14C) BIBR 1048 Oral Solution in a Group Comparison Design in 12 Healthy Male Volunteers. 19 November 2003. (U04-1378)
53. Blech S. Metabolism of BIBR 1048 MS and BIBR 953 ZW in human. 13 August 2004. (U04-1630)
54. Busch U. Non-Clinical Report: Protein binding of [14 C] BIBR 953 ZW in human, rat and rhesus plasma. 28 April 2000. (U00-1294)
55. Haertter S. Summary of Clinical Pharmacology Studies. (U12-2617-01)

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

56. Haertter S. Metaanalysis across phase I and II studies using dabigatran etexilate to evaluate the influence of intrinsic factors or different oral formulations and gain best estimates of noncompartmental pharmacokinetic parameters in dependence of intrinsic factors or formulation. (U09-1363-02)
57. Shakeri-Nejad K, Staehle H, Rathgen K, Stangier J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of 150 mg dabigatran etexilate p.o. in patients with moderate hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function in a monocentric, open, parallel-group design. 8 December 2006. (U06-1705-01)
58. Adachi T, Yamamura N, Tomimori H. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics after single rising oral doses of 50, 150 and 350 mg BIBR 1048 MS as capsules in healthy subjects of Japanese and Caucasian origin. Double-blind at each dose level, placebo-controlled, randomised study. 19 May 2005. (U05-3052)
59. Yamamura N, Adachi T, Tomimori H. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics after single and multiple rising oral doses (150 mg, 220 mg and 300 mg q.d.) of BIBR 1048 MS/capsules in healthy male subjects of Japanese and Caucasian origin. (Open label study). 23 February 2006. (U06-3091)
60. Reseski K, Rathgen K, Schaefer A, Jaenig P, Staehle H, Stangier J. Relative Bioavailability of dabigatran and atorvastatin after 150 mg BID dabigatran etexilate and atorvastatin at 80 mg QD alone or following concomitant multiple oral administrations in healthy male and female volunteers (an open label, randomised, multiple-dose, three-way crossover study). 28 November 2006. (U06-1611)
61. Reseski K, Rathgen K, Staehle H, Schaefer A, Jaehnic P, Stangier J. Relative Bioavailability of Dabigatran and Diclofenac after 150 mg b.i.d. Dabigatran etexilate and Diclofenac at 50 mg Single Dose Alone or Following Concomitant Multiple Oral Administrations in Healthy Male and Female Volunteers (an Open Label, Randomised, Multiple-Dose, Three-way Crossover Study). 13 November 2006. (U06-1608)
62. Liesenfeld K, Haertter S, Staab A, Lehr T, Dansirikul C. Population pharmacokinetic analysis of the RE-LY study (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapY comparing the efficacy and safety of two blinded doses of dabigatran etexilate with open label warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: prospective, multi centre, parallelgroup, non-inferiority trial). (U10-2017-01)
63. Avis M, Stangier J, Nehmiz G, Wallentin L. Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. A Dose Exploration Study of BIBR 1048, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, with and without Concomitant Acetylsalicylic Acid, in Comparison to Warfarin (PETRO). (U06-1615-02)
64. Padula S, Stangier J, Smith J. 2.7 Clinical Summary for EU. (U07-3034)
65. Rathgen K, Haertter S, Gansser D, Schepers C, Fritsch H, Baumann S. Randomised, open label, 3-way cross over phase I study to investigate the impact of concomitant use of multiple doses of clopidogrel (75 mg qd after a loading dose of 300 mg) with multiple doses of dabigatran etexilate (150 mg bid) on the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, and additionally the impact of single oral doses of 300 mg and 600 mg of clopidogrel administered under steady state conditions of dabigatran of 75 mg and 150 mg in healthy male subjects. (U09-1547-01)
66. Stangier J, Staehle H, Rathgen K. Bioavailability of BIBR 953 ZW after 150 mg of BIBR 1048 (oral pro-drug of BIBR 953) administered as capsule with and without coadministration of Pantoprazole as well as under the influence of food in healthy subjects. A three-way crossover, randomi...June 2003. (U03-1353)
67. Zimmermann R, Staehle H, Rathgen K, Stangier J. Bioavailability of BIBR 953 ZW after single oral doses of 12.5, 50 or 200 mg BIBR 1048 MS film-coated tablet over 2 days with and without coadministration of ranitidine to healthy subjects. Three groups, 2-way crossover, randomised, open trial. 25 October 2001. (U01-1810)
68. Mauz ABM. BIBR 1048 MS: Single dose toxicity study by oral administration in rats. 2001-06-08. Study number 01B018. (U01-1428)

## MONOGRAFÍA PRADAXA/DABIGATRAN

69. Mauz ABM. BIBR 1048 MS: Single dose toxicity study by oral administration in mice. 2001-06-11. Study number 01B032. (U01-1429)
70. Colbatzky F, Zimmermann R, Busch U, Schmid J. BIBR 1048 MS: Dose range finding study in dogs by oral administration (gavage) over a period of 2 weeks. 1998-11-11. Study number 98B108. (U98-2799)
71. McGuire A. BIBR 1048 MS: Oral (Gavage) Maximum Tolerated Dose Study in Rhesus Monkeys. 1998-11-04. IRI Project 568623 / Inveresk-Report 16146. (U98-2722)
72. Viertel B, Busch U, Schmid B. BIBR 1048 MS: Study for effects on embryo-fetal development in rats by oral administration (gavage). 2003-04-24. Study number 00B056. (U03-1284)
73. Viertel B, Busch U, Schmid B. BIBR 1048 MS: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral administration (gavage). 2002-11-07. Study number 00B058. (U02-1648)
74. Viertel B, Müller S, Meyer A. BIBR 1048 MS: Study of fertility and early embryonic development to implantation in rats by oral administration, gavage. Study number 02B025. (U05-1550)
75. Baumeister M. Mutagenicity study in the mouse lymphoma L5178Y tk+/- assay with BIBR 1048 MS. 2001-01-25. Study number 00B100. (U01-1161)
76. Baumeister M. Mutagenicity study with BIBR 1048 MS in the S. typhimurium/mammalian-microsome assay (Ames test). 1998-03-13. Study number 97B110. (U98-2147)
77. Baumeister M. Mutagenicity study with BIBR 953 ZW in the S. typhimurium/mammalian-microsome assay (Ames test). 1998-10-05. Study number 98B037. (U98-2789)
78. Baumeister M. Mutagenicity study in the rat bone marrow micronucleus assay after oral treatment with BIBR 1048 MS. 1998-12-17. Study number 98B101. (U99-1023)
79. Baumeister M. Mutagenicity study with BIBR 1048 MS/mannitol in the S. typhimurium/mammalian-microsome assay (Ames test). 1998-12-18. Study number 98B065. (U99-1063)
80. Busch U, Meyer A, Sandel J, Webley L, Gansser D, Schmid B. BIBR 1048 MS Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks. (U07-2084)
81. Colbatzky F, Healey GF, Nolte T, Gopinath C, Taylor I, Horne C, et al. Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 104 weeks. (U07-2181)