

Obra considerada de interés científico
por la SEMES



Sociedad Española de
Medicina de Urgencias
y Emergencias

Con el aval de:



SEDAR

Sociedad Española de Anestesiología,
Reanimación y Terapéutica del Dolor

Con el auspicio de la
Sociedad Española de Trombosis
y Hemostasia (SETH)



SETH

Sociedad Española de Trombosis
y Hemostasia

Con el aval de:



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

Socio estratégico:



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA

SOCIO
ESTRATÉGICO

*RE*versión

Protocolo de uso de idarucizumab



Boehringer
Ingelheim

© de la presente edición, Traducciones Lexic S.L. 2016

Passeig del Ferrocarril, 339 2º 4ª - 08860 Castelldefels (Barcelona), España.

Esta publicación ha sido patrocinada por Laboratorios Boehringer Ingelheim.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenamiento de la información, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

Sin perjuicio de la financiación que Laboratorios Boehringer Ingelheim ofrece para la redacción del presente documento, las opiniones, manifestaciones, conclusiones y, en general, cualquier contenido de dicho documento son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores, y no asume responsabilidad alguna, presente o futura, sobre el contenido del documento.

Impreso en España.

Distribución exclusiva de Laboratorios Boehringer Ingelheim.



REversión

Protocolo de uso de idarucizumab

Autores

Dr. Juan Jorge González Armengol

*Jefe Unidad, Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.
Presidente de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).*

Dr. Juan Vicente Llau Pitarch

*Servicio de Anestesiología-Reanimación, Hospital Clínic Universitari de València.
Profesor asociado de Fisiología, Universitat de València.*

Dr. Alfonso Martín Martínez

*Jefe del Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa,
Universidad Alfonso X, Leganés, Madrid.
Coordinador del Grupo de Arritmias Cardíacas, Sociedad Española de Medicina
de Urgencias y Emergencias (SEMES).*

Dr. Jaime Masjuan Vallejo

*Jefe del Servicio de Neurología, Profesor asociado de la Universidad de Alcalá,
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

Dr. Luis Rodríguez Padial

Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Dr. Vicente Vicente García

*Jefe del Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario
Morales Meseguer, Murcia.
Presidente de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH).*



Índice

INTRODUCCIÓN A IDARUCIZUMAB

4

- Anticoagulantes orales directos 4
- Eficacia y seguridad de los ACOD en los estudios principales 4
- ¿Por qué es necesario idarucizumab? 4
- Experiencia con dabigatrán en la práctica clínica habitual ("vida real") 5
- Manejo actual de las hemorragias en pacientes anticoagulados
Limitaciones de las soluciones actuales 6
 - *Introducción* 6
 - *Pacientes anticoagulados con acenocumarol* 6
 - *Nuevos anticoagulantes de acción directa (dabigatrán)* 8
- Primer y único agente de reversión específico en el mercado: idarucizumab 9
 - *¿Qué es idarucizumab? Mecanismo de acción* 10
 - *Resultados y conclusiones del estudio RE-VERSE AD* 11

PROTOCOLO DE USO DE IDARUCIZUMAB

12

- Manejo general de las complicaciones urgentes en pacientes tratados con dabigatrán 12
- Indicaciones de uso de idarucizumab, de nombre comercial Praxbind® 13
- Modo de uso 13
- Precauciones especiales de conservación 14
- Sobredosificación 15
- Monitorización del paciente durante y tras la administración de idarucizumab 15
- Reintroducción de dabigatrán 15
- Situaciones específicas de uso de idarucizumab en la práctica clínica 16
 - *Hemorragia aguda* 16
 - *Hemorragia intracraneal* 16
 - *Sobredosificación de dabigatrán* 17
 - *Cirugía urgente* 19

BIBLIOGRAFÍA

20



INTRODUCCIÓN A IDARUCIZUMAB

Anticoagulantes orales directos

Existen cuatro anticoagulantes orales directos (ACOD) no inhibidores de la vitamina K comercializados en la actualidad: un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y tres inhibidores directos del factor X activo (FXa) (rivaroxaban, apixaban y edoxabán). En estudios adecuadamente diseñados, todos estos fármacos han demostrado ser útiles en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso y en la prevención del ictus tromboembólico en los pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

En estos estudios, todos los ACOD han demostrado ser al menos tan eficaces como los fármacos antivitaminas K (AVK) en la prevención del ictus cardioembólico en los pacientes con FA no valvular, y mucho más seguros que estos al presentar con menor frecuencia hemorragias significativas, especialmente hemorragias intracraniales.

Eficacia y seguridad de los ACOD en los estudios principales

Los estudios fundamentales realizados con estos fármacos en pacientes con FA no valvular han demostrado de forma consistente este buen perfil de eficacia-riesgo. En todos ellos se han comparado una o dos dosis del ACOD con el AVK y se ha demostrado una eficacia similar o superior de los ACOD en la reducción de los episodios tromboembólicos. Globalmente se han incluido 71.683 pacientes en todos estos estudios, y se ha observado una reducción significativa ($p < 0,0001$) del riesgo tromboembólico del 19% (riesgo relativo [RR] 0,81; intervalo de confianza [IC] 0,73-0,91)¹. La dosis de 150 mg/12 h de dabigatrán utilizada en el estudio RE-LY produjo una reducción de eventos tromboembólicos del 36% (RR 0,66; IC 0,52-0,82), claramente significativa. Apixaban, en el estudio ARISTOTLE, demostró también una reducción del 20% (RR 0,80; IC 0,67-0,95), mientras que rivaroxaban presentó una reducción no significativa del 12% (RR 0,88; IC 0,75-1,03) en el

estudio ROCKET AF, similar a la presentada por la dosis de 60 mg/24 h de edoxabán en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (RR 0,88; IC 0,75-1,02).

Analizando globalmente el riesgo de hemorragias mayores de los ACOD en los cuatro estudios fundamentales indicados, se observa una tendencia a la reducción del mismo que no llega a ser significativa ($p = 0,06$) del 14% (RR 0,86; IC 0,73-1,00). Los datos presentan mayor variación entre los distintos estudios, con reducciones significativas con apixaban del 29% (RR 0,71; IC 0,61-0,81) y con edoxabán del 20% (RR 0,80; IC 0,71-0,90) y frecuencia similar de hemorragias mayores a las de los AVK con dabigatrán (RR 0,94; IC 0,82-1,07) y rivaroxaban (RR 1,03; IC 0,90-1,18).

Respecto a la hemorragia intracranial, los ACOD redujeron significativamente su riesgo (0,48; 0,39-0,59; $p < 0,0001$)¹.

En el estudio RE-LY², con ambas dosis de dabigatrán (110 y 150 mg/12 h) se observó un incremento numérico de los infartos de miocardio en los pacientes tratados con este fármaco, pero este dato no ha sido confirmado en estudios posteriores.

¿Por qué es necesario idarucizumab?

A pesar de la seguridad de los ACOD, los pacientes que los toman también pueden presentar hemorragias significativas, como puede observarse en los estudios y en la vida real³. Además, estos pacientes pueden presentar traumatismos o requerir cirugía o intervencionismo urgente. Por ello es necesaria la existencia de algún inhibidor que permita revertir urgentemente su efecto, al objeto de evitar hemorragias graves potencialmente mortales. Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado específicamente para revertir la acción de dabigatrán, y ha demostrado en estudios *in vitro* y *ex vivo* que es capaz de normalizar rápidamente los parámetros de la coagulación alterados por dabigatrán. De igual forma, en sujetos sanos y en individuos con o sin disfunción renal en tratamiento con dabiga-



trán que presentaban hemorragias graves, idarucizumab ha demostrado que es capaz de normalizar la coagulación sanguínea en pocos minutos sin producir un efecto procoagulante.

Experiencia con dabigatrán en la práctica clínica habitual ("vida real")

Además de los buenos resultados hallados con los ACOD en los estudios fundamentales, se han presentado también recientemente datos sobre su eficacia en "la vida real". En concreto, con dabigatrán se ha comunicado la experiencia en pacientes del Medicare⁴, comparando 67.207 pacientes tratados con dabigatrán durante más de 6 meses con el mismo número (modelo de *propensity score*) tratados con AVK y seleccionados entre octubre de 2010 y diciembre de 2012. El 84% de los pacientes estaban tratados con una dosis de 150 mg/12 h de dabigatrán y el resto con 75 mg/12 h. Se realizó un análisis comparando globalmente los pacientes tratados con ambos fármacos (agrupando las dos dosis de dabigatrán) y por subgrupos (dosis, edad, sexo, enfermedad renal crónica).

En este estudio que muestra la experiencia de dabigatrán en la vida real se observa una reducción significativa del 20% del ictus isquémico (*hazard ratio* [HR] 0,80; IC 0,67-0,96), del 66% de la hemorragia intracraneal (HR 0,34; IC 0,26-0,46) y del 14% de la mortalidad total (HR 0,86; IC 0,77-0,96). No se han observado diferencias significativas entre dabigatrán y AVK con respecto a las hemorragias mayores (HR 0,97; IC 0,88-1,07) ni al infarto de miocardio (HR 0,92; IC 0,78-1,08), mientras que sí se ha observado un incremento del 28% de la hemorragia mayor del tracto gastrointestinal (HR 1,28; IC 1,14-1,44). En estos hallazgos no se ha observado influencia de la existencia de insuficiencia renal, tan frecuente en esta población.

En los pacientes de Medicare, todos mayores de 65 años, no se han hallado diferencias en la eficacia o seguridad del fármaco según el subgrupo de edad considerado (65-74, 75-84 y >85), salvo en la reducción de la mortalidad total. En esta se observa una reducción significativa del 27% (HR 0,73; IC 0,58-0,92) en los hombres de 75-84 años y del 28% (HR 0,72; IC 0,52-0,99) en las mujeres de 75-84 años. De igual forma, los varones de 85 años o mayores no presentan reducción significativa de la hemorragia intracraneal (HR 0,51; IC 0,18-

1,48), lo que sí se observa en las mujeres de la misma edad (HR 0,26; IC 0,12-0,56) y en el resto de los grupos de edad.

Al analizar las diferentes dosis consideradas, la de 150 mg/12 h es la única que muestra reducción significativa de la mortalidad total (HR 0,76; IC 0,67-0,86), lo que no se observa con la dosis de 75 mg (no comercializada en Europa bajo la indicación de fibrilación auricular no valvular). Con ambas dosis del fármaco se objetiva una disminución del ictus isquémico y de la hemorragia intracraneal, así como un incremento de la hemorragia gastrointestinal mayor. El análisis estratificado por edad y sexo mostró que el incremento de la hemorragia gastrointestinal mayor se observaba especialmente en mujeres mayores de 75 años y hombres mayores de 85 años. No obstante, en Europa, este perfil es candidato a la dosis de 110 mg, que no se asocia a hemorragia gastrointestinal.

A la vista de estos datos, queda claro que dabigatrán presenta un buen perfil de eficacia y seguridad en los pacientes en "la vida real", mejorando incluso los datos observados en el estudio RE-LY, con una población seleccionada. Esto despeja las dudas que en un inicio, en el año 2010, hubo sobre comunicaciones de hemorragias con el fármaco⁵, lo que pudo deberse a diversas causas, como una dosificación no adaptada a la función renal del paciente o una mayor comunicación de las hemorragias con un fármaco nuevo que con los clásicos AVK.

Además de estos datos, se han comunicado otras observaciones realizadas también en pacientes en "la vida real", como las realizadas por Lauffenburger et al.⁶ sobre 64.935 pacientes estadounidenses que iniciaron anticoagulación (el 32,5% de los cuales lo hicieron con dabigatrán), y en los que se ha comparado dabigatrán y AVK. En esta población se observa una reducción significativa de las complicaciones tromboembólicas del 24% (HR 0,86; IC 0,79-0,93), del ictus hemorrágico (HR 0,51; IC 0,40-0,65) y del infarto agudo de miocardio (HR 0,88; IC 0,77-0,99). En esta población no se observó diferencia significativa entre dabigatrán y AVK con respecto a las complicaciones globales (HR 0,94; IC 0,87-1,11), aunque sí se observó un incremento significativo del sangrado gastrointestinal con dabigatrán (HR 1,11; IC 1,02-1,22).

Villines et al.⁷ han analizado el perfil de seguridad y eficacia de dabigatrán y AVK en la práctica clí-



nica. Para ello realizaron un estudio de datos apareados por *propensity score* (n=12.793 pacientes por grupo; edad media 74 años) comparando el tratamiento con dabigatrán y AVK de una base de datos del Departamento de Defensa de EE. UU., con datos obtenidos entre octubre de 2009 y julio de 2013. Se incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento con dabigatrán o AVK por FA no valvular en el año previo. Respecto al grupo tratado con AVK, los pacientes con dabigatrán presentaron menor número de ictus isquémicos (HR 0,73; IC 0,55-0,97), de hemorragias intracraneales (HR 0,49; IC 0,30-0,79), de hemorragias urogenitales (HR 0,36; IC 0,18-0,74), de otro tipo de hemorragias (HR 0,38; IC 0,22-0,66) y de infartos de miocardio (HR 0,65; IC 0,55-0,74). Los episodios de sangrado mayor (HR 0,87; IC 0,74-1,03) y las hemorragias gastrointestinales mayores (HR 1,13; IC 0,94-1,37) fueron similares en ambos grupos, mientras que los sangrados del tracto gastrointestinal inferior fueron más frecuentes (HR 1,30; IC 1,04-1,62) en los pacientes tratados con dabigatrán. Con estos datos, los autores concluyen que dabigatrán, en comparación con AVK, presenta un buen perfil de eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual.

Seeger et al.⁸ han utilizado un diseño de cohortes secuencial con emparejamiento mediante *propensity score* para comparar dabigatrán con AVK en dos bases de datos de compañías de seguros. Incluyeron pacientes que iniciaron el tratamiento y que fueron seguidos durante 5 meses para dabigatrán y durante 4 meses para AVK (n=19.189, edad media 68 años; 36% mujeres). Los autores hallaron que dabigatrán prevenía más ictus que los AVK en los mayores de 75 años (HR 0,57; IC 0,33-0,97). Las hemorragias mayores se redujeron más con dabigatrán en los menores de 55 años (HR 0,51; IC 0,30-0,87) y en los pacientes que tienen un CHADS₂<2 (HR 0,58; IC 0,44-0,77), lo que indica que en esta población en la práctica clínica habitual, el tratamiento con dabigatrán ofrece mejores resultados en salud que el tratamiento con AVK.

Avgil-Tsadok et al.⁹ han presentado datos del uso de dabigatrán en pacientes anticoagulados de 75 años o mayores, en Quebec, comparando pacientes tratados con dabigatrán (110/150 mg, n=15.918) emparejados con otros tratados con AVK (n=47.192), el 67,3% de los cuales eran ancianos (≥75 años) obtenidos de bases de datos administrativas de datos poblacionales. Los pacientes ancianos utilizaron predominantemente

(80,1%) la dosis de 110 mg, mientras que los pacientes más jóvenes utilizaron predominantemente (80,0%) la dosis de 150 mg. En el análisis multivariado ajustado por *propensity score*, el riesgo de ictus en los pacientes ancianos que utilizaban dabigatrán fue similar al de los que tomaban AVK (HR 1,05; IC 0,93-1,29), independientemente de la dosis utilizada. Sin embargo, los pacientes tratados con dabigatrán presentaron una tasa menor de hemorragias intracraneales (HR 0,60; IC 0,47-0,76) y una tasa mayor de hemorragias digestivas (HR 1,30; IC 1,14-1,15) que los pacientes tratados con AVK.

Como conclusión de todos estos datos obtenidos en la práctica clínica habitual, puede indicarse que el ACOD inhibidor de la trombina dabigatrán presenta, en comparación con los AVK, un buen perfil de seguridad y riesgo, incluso mejor que el observado en las condiciones "ideales" del estudio RE-LY. Por ello, puede decirse que este fármaco es una buena alternativa para el tratamiento de la FA no valvular en pacientes con un amplio perfil de riesgo.

Manejo actual de las hemorragias en pacientes anticoagulados.

Limitaciones de las soluciones actuales

Introducción

El uso de medicamentos anticoagulantes es algo muy extendido en la práctica clínica habitual. Sin embargo, estos fármacos se pueden asociar con un mayor riesgo de situaciones hemorrágicas, que en algunos casos pueden ser potencialmente mortales. En esta pequeña revisión haremos una diferenciación entre las características y la actitud a seguir ante aquellos pacientes en tratamiento con anticoagulantes dicumarínicos (acenocumarol) y con los nuevos ACOD (dabigatrán).

Pacientes anticoagulados con acenocumarol

Estos fármacos inhiben el efecto de la vitamina K y, por tanto, la síntesis de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X). Una vez administrados, sus efectos no son inmediatos: se precisan más de 24 horas para el inicio de su efecto anticoagulante. Sin embargo, cuando suspendemos su administración, pueden permanecer sus efectos hasta más allá de 72 horas.



Debido a su estrecho margen terapéutico, el ajuste de la dosificación de la anticoagulación se realiza mediante el control del valor *International Normalized Ratio* (INR), que es una forma de estandarizar los valores obtenidos a través del tiempo de protrombina. Normalmente, el inicio de la anticoagulación precisa la administración de heparina junto al anticoagulante oral de esta familia. Se procede a la suspensión de la heparina cuando el INR está ya en niveles adecuados, idealmente en dos controles consecutivos.

El efecto del acenocumarol (nombre comercial *Sintrom*[®]) presenta variaciones individuales en función de factores genéticos, dietéticos o de toma de medicamentos. Los pacientes deben ser informados al iniciar este tipo de fármacos acerca de sus posibles efectos adversos, potenciales interacciones con otros fármacos o tipos de dieta, así como de las posibles situaciones o signos potenciales de hemorragia.

El riesgo de hemorragia mayor en pacientes tratados con acenocumarol se relaciona con el grado de anticoagulación, así como con las características del paciente y comorbilidades. Es importante destacar que algunos de estos factores de riesgo son modificables. El riesgo de sangrado aumenta con el valor del INR, especialmente a dosis supratrapéuticas, pero incluso los pacientes con un INR terapéutico pueden tener un mayor riesgo de hemorragia, especialmente los mayores de 70 años de edad. El INR a partir del cual aumenta el riesgo de sangrado varía entre los estudios. Las causas más comunes de un aumento del INR supratrapéutico son las comorbilidades asociadas (como la insuficiencia cardíaca), enfermedades agudas intercurrentes y las interacciones medicamentosas¹⁰.

Siempre que introduzcamos un nuevo fármaco, se debe revisar el riesgo de complicaciones e interacciones con estos anticoagulantes orales y realizar controles más estrechos del INR. El uso concomitante de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) es un factor de riesgo importante y evitable de sangrado, por lo que, en lo posible, no se deben utilizar en estos pacientes.

Cuando el INR presente un resultado inesperado, hay que buscar la causa que lo puede justificar (mala administración del anticoagulante, procesos intercurrentes, infecciones, administración de fármacos que interactúen con los anticoagu-

lantes orales). Si aparece una hemorragia con un INR dentro del rango terapéutico, se deben buscar causas locales que la justifiquen.

Actitud terapéutica

El enfoque óptimo para un paciente con alteraciones asociadas al tratamiento con acenocumarol depende del grado de elevación del INR, de la presencia de hemorragia clínicamente significativa, de la necesidad de procedimientos invasivos y del riesgo trombótico o de la indicación subyacente para la anticoagulación. Como regla general, los pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal requieren una pronta, rápida y total reversión del efecto del fármaco, mientras que en los que no tienen hemorragia o presentan un sangrado leve puede bastar únicamente con la suspensión del fármaco, especialmente si el riesgo trombótico subyacente es particularmente alto¹¹. En todos los casos se debe pedir un estudio de coagulación urgente (más allá del INR), para valorar otros trastornos hemorrágicos relacionados con trombopenia o hipofibrinogenemia, y valorar la posible trombopatía, que aunque no puede evaluarse en el estudio de coagulación basal, debe sospecharse si existe uremia o ingesta de salicilatos o AINE.

Grado de hemorragia

El sangrado es difícilmente clasificable de entrada y sin previa valoración: puede ocurrir que un sangrado inicialmente menor a veces llegue a ser más importante o incluso potencialmente mortal. Por tanto, se requiere una adecuada valoración clínica en todos los casos de sangrado para determinar el riesgo para el paciente.

Definimos como **hemorragia grave o importante** el sangrado que está potencialmente asociado con la pérdida significativa de sangre (por ejemplo, el sangrado gastrointestinal), que requiere transfusión de sangre; o también el episodio de sangrado en un espacio crítico cerrado (por ejemplo, el sangrado intracraneal o el síndrome compartimental). La hemorragia grave también puede incluir la hemorragia que requiere una intervención para su control (por ejemplo, mediante cirugía, procedimientos de Radiología Intervencionista o tratamientos endoscópicos). La hemorragia mayor tiene un riesgo significativo de morbilidad e incluso de mortalidad, independientemente de la causa.



El **sangrado menor, pero clínicamente significativo**, incluye aquella hemorragia que requiere una evaluación médica o tratamiento menos invasivo, como la menorragia grave, equimosis o epistaxis. Todos los tipos de sangrado son importantes para el paciente. Sin embargo, en el sangrado muy leve, por lo general, no será necesaria la interrupción de la terapia anticoagulante.

Fármacos utilizables para realizar la reversión de la anticoagulación

Aparte de las medidas de monitorización hemodinámica y de soporte, pueden utilizarse en la actualidad estos agentes:

Vitamina K. Su nombre comercial en España es *Konaktion*[®]. Se puede administrar por vía oral o intravenosa. Si se elige la vía intravenosa, se debe diluir en 100 cc de suero fisiológico y se administra en no menos de 30 minutos. Es importante tener en cuenta que puede tardar entre 6 y 8 horas en hacer efecto, por lo que en hemorragias graves se deberá utilizar junto a plasma fresco congelado (PFC) o un concentrado de factores protrombínicos (CFP). La administración de vitamina K puede repetirse cada 12 horas durante un INR persistentemente elevado.

Plasma fresco congelado. Actúa de forma inmediata tras su administración. La dosis a administrar es de 10-15 ml/kg. Indicado en hemorragias graves.

Concentrado de factores protrombínicos. Es un derivado del plasma humano, que contiene factores de coagulación como el II, VII, IX y X asociados con heparina y/o complejo proteína C-S. Al igual que ocurre con el plasma fresco congelado, se debe valorar su administración en pacientes anticoagulados con riesgo de hemorragia muy grave. Se deben utilizar de forma concomitante a la vitamina K.

Escenarios

INR entre 3 y 5. Si no hay signos de sangrado, se recomienda el ajuste de la dosificación semanal, con suspensión de una dosis en determinados casos.

INR entre 5 y 7 sin sangrado. Se suspende la anticoagulación 1 o 2 días. Evitar situaciones de riesgo o fármacos. No es preciso administrar vitamina K. Se recomienda ajuste de la dosificación semanal.

INR entre 5 y 7 con sangrado. En caso de sangrado leve: no administrar la dosis de anticoagulante. Administrar hasta 4 mg de vitamina K por vía oral o intravenosa y antifibrinolíticos locales. Se debe hacer un control del INR antes de las 24 horas.

En caso de sangrado grave: suspender el anticoagulante. Administrar 10 mg de vitamina K por vía intravenosa y valorar la administración de PFC o de CFP.

Sangrado con el INR dentro del rango normal.

Deben buscarse causas locales que puedan justificar el sangrado y valorar cada caso en su contexto y la enfermedad de base que justifica la necesidad de anticoagulación. En caso de sangrado grave se revertirá la anticoagulación con la administración de 10 mg de vitamina K y se valorará si añadir o poner en su lugar PFC o CFP, como en el caso anterior.

Nuevos anticoagulantes de acción directa (dabigatrán)

Los anticoagulantes de acción directa (ACOD) son medicamentos orales que inhiben una enzima específica en la cascada de la coagulación. Se les puede dividir en inhibidores directos de la trombina (factor IIa) y en inhibidores del FXa:

- Dabigatrán (*Pradaxa*[®]) es el único inhibidor oral directo de la trombina disponible para uso clínico.
- Rivaroxaban (*Xarelto*[®]), apixaban (*Eliquis*[®]) y edoxabán (*Lixiana*[®], *Savaysa*[®]) son inhibidores orales directos del FXa.

En general, estos fármacos ofrecen ventajas respecto al tratamiento clásico: comienzo más rápido, efecto anticoagulante predecible, escasas interacciones, semivida corta y obtención de un adecuado objetivo terapéutico específico con menor riesgo de efectos adversos.

Riesgo de sangrado con el uso de ACOD

En relación con el riesgo de sangrado, el uso de estos nuevos fármacos es favorable comparado con los AVK en lo que se refiere a porcentajes de sangrado mayor, hemorragia mortal, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier otra causa¹².

El riesgo general de hemorragia con ACOD frente a AVK fue revisado en un metaanálisis de 12 en-



sayos aleatorios que incluyeron 102.607 pacientes con fibrilación no valvular o tromboembolismo venoso¹³. En comparación con los AVK, los ACOD se asociaron con un menor riesgo de hemorragia grave, de hemorragia fatal y de hemorragia intracraneal. El riesgo de hemorragia gastrointestinal importante no fue mayor. El menor riesgo de hemorragia mortal con ACOD aún es más relevante si tenemos en cuenta la ausencia de antídotos específicos disponibles en estos ensayos hasta fechas recientes.

Manejo ante situaciones hemorrágicas

El manejo adecuado del sangrado asociado a los ACOD comienza por la estratificación del riesgo de gravedad de la hemorragia, el estado de anticoagulación (fármaco, dosis y última administración) e indicación subyacente para el anticoagulante^{1, 14}.

Inicialmente se debe evaluar la gravedad de la hemorragia y el grado de deterioro hemostático. Esto incluye una historia clínica y la revisión completa de los medicamentos, evaluación de la gravedad del sangrado y de su localización, de la posibilidad de enfermedad hepática o renal, y del uso de fármacos antiagregantes. En todo caso, debe solicitarse una analítica general que incluya bioquímica con función renal y hepática, hemograma y coagulación, además del tratamiento de soporte.

Sangrado leve. Puede ser suficiente retrasar o suspender temporalmente el fármaco, tomar medidas de hemostasia local y, en caso de epistaxis o gingivorragias, pueden ser útiles los antifibrinolíticos tópicos como el ácido tranexámico.

Sangrado moderado. Debe suspenderse el fármaco y vigilar estrechamente la situación hemodinámica del paciente. Si es necesario, deben transfundirse hemoderivados. Hay que abordar anatómicamente la hemorragia (por ejemplo, cirugía, endoscopia o medidas locales) y administrar terapias prohemostáticas, tales como agentes antifibrinolíticos.

Sangrado grave. Se puede utilizar un agente antifibrinolítico (por ejemplo, ácido tranexámico o ácido ϵ -aminocaproico), aunque tiene un grado limitado de evidencia científica detrás. Puede ser útil la administración de carbón activado por vía oral (excepto en el caso de hemorragia intra-

craneal) si la última dosis de anticoagulante fue durante las dos horas anteriores. La hemodiálisis se puede usar en pacientes seleccionados, si el potencial para la eliminación de cantidades significativas de fármacos es elevado. Esta medida solo en caso de uso de dabigatrán pues no es útil en el resto de ACOD.

Para los pacientes con un riesgo inminente de muerte por sangrado, o necesidad de una intervención invasiva de urgencia y tratados con dabigatrán, se debe administrar idarucizumab^{15, 16}. Si no se dispone de este, se pueden utilizar concentrados de complejo protrombínico (CCP)¹⁷. Para dabigatrán, es más útil la administración del Factor VII recombinante activo o el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA). El uso de CCP conlleva un riesgo protrombótico real y sustancial, por lo que, si es posible, se debe evitar, excepto en circunstancias clínicas extremas, como la hemorragia intracraneal¹⁸. El uso de plasma fresco congelado (PFC) no ha demostrado ningún beneficio, salvo en el contexto de coagulopatías asociadas a sangrado masivo.

La hemorragia intracraneal es la complicación hemorrágica más temida y tiene una elevada morbimortalidad. Su tratamiento debe ser la reversión inmediata del fármaco anticoagulante. En el caso de una hemorragia intracraneal por dabigatrán debe usarse idarucizumab. No se administrará carbón activado por el riesgo de aspiración.

Primer y único agente de reversión específico en el mercado: idarucizumab

Los ACOD proporcionan una clara disminución del riesgo hemorrágico respecto a los antivitaminas K, pero pese a ello, como anticoagulantes que son, con su utilización puede aparecer alguna situación hemorrágica grave. Ocasionalmente, en los pacientes en tratamiento con ACOD es necesario realizar un procedimiento urgente cruento. La inexistencia de antídotos con un mecanismo de acción rápido, eficaz y seguro de reversión de la anticoagulación ha sido uno de los principales inconvenientes para su mayor utilización.

Afortunadamente, en el último año se han conseguido datos clínicos importantes que dejan de lado este inconveniente: desarrollo de un antídoto eficaz y seguro de dabigatrán, con resultados clínicos que lo avalan. Veamos cuál es el meca-



nismo de acción de **idarucizumab** y los datos clínicos que muestran su utilidad clínica, publicados hace unos meses en *The New England Journal of Medicine*¹⁵.

¿Qué es idarucizumab? Mecanismo de acción

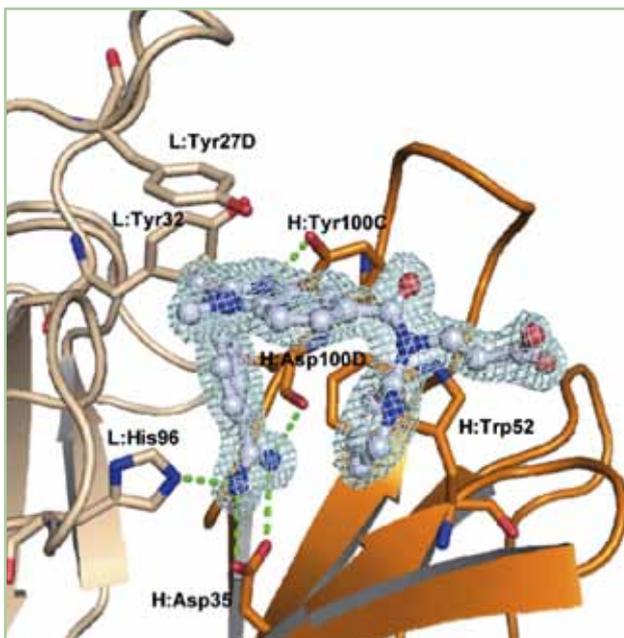
Dabigatrán, a diferencia de los otros ACOD, que ejercen su función anticoagulante bloqueando la actividad plasmática del factor X activo (FXa), obtiene su capacidad anticoagulante mediante el bloqueo de la enzima más relevante del sistema hemostático, la trombina (factor IIa), que es la responsable directa de la formación de fibrina y, en definitiva, de la generación del trombo.

Desde hace unos años se viene trabajando activamente en el desarrollo de un antídoto capaz de bloquear la actividad anticoagulante plasmática de dabigatrán circulante¹⁹. La aproximación, en un primer momento, consistió en generar un anticuerpo monoclonal murino con alta afinidad para unirse a dabigatrán y que, a su vez, estaría acoplado a un hapteno. En un segundo paso, las secuencias murinas fueron remplazadas por humanas, tanto en la región constante como en la variable del anticuerpo. Este fragmento Fab hu-

manizado que era capaz de ligarse a dabigatrán, con el empleo de tecnología recombinante fue expresado en líneas celulares humanas. El hecho de ser un fragmento Fab y no una inmunoglobulina completa reducía su potencial inmunógeno y acortaba su vida media¹⁹ (**Fig. 1**).

Idarucizumab tiene mucha mayor afinidad para ligarse con dabigatrán que la propia trombina (coeficiente de afinidad de 2 pmol/l *versus* 0,7 nmol/l, respectivamente). Idarucizumab es capaz de ligar tanto dabigatrán libre como unido a trombina, formando un complejo estequiométrico 1:1. Diferentes estudios demostraron que el anticuerpo no se ligaba a trombina o a sus diferentes sustratos ni activaba la coagulación y plaquetas¹⁹.

La interacción de dabigatrán con idarucizumab es casi instantánea (milisegundos) y es irreversible. La inhibición es dependiente de la dosis. En estudios realizados en voluntarios sanos, se comprobó que idarucizumab se elimina por el riñón con un comportamiento bifásico, teniendo una vida media inicial de aproximadamente 45 minutos, y a las 4 horas de su administración es detectable solamente el 4% de la máxima concentración alcanzada en plasma²⁰. La eliminación plasmática de dabigatrán va acompañada de



αDabi-Fab

Idarucizumab

- Anticuerpo humanizado que se une y neutraliza dabigatrán.
- Comparte características estructurales con la trombina y *per se* no tiene efecto en los test de coagulación.
- El residuo benzamidina de dabigatrán se inserta en una cavidad formada entre la cadena pesada y la ligera del fragmento Fab.
- Dicha interacción es similar al bloqueo de la trombina por parte de dabigatrán.

Figura 1: Representación de idarucizumab, anticuerpo humanizado que se une con alta afinidad a dabigatrán y bloquea su efecto anticoagulante¹⁹.

una rápida normalización del tiempo de trombina diluido (TTd), del tiempo de ecarina (TE) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Una reciente publicación recoge todos los datos y detalles de la farmacocinética y del efecto farmacodinámico del antifidoto²¹.

A los estudios realizados en animales les siguieron los efectuados en voluntarios sanos, que completaron la información necesaria que requieren los estudios de Fase 1 y 2 de seguridad, tolerabilidad y datos farmacocinéticos²⁰. Los estudios comprendieron más de 200 voluntarios y demostraron que el fármaco, en dosis de hasta 8 g, se tolera bien. No se comprobó ninguna reacción de hipersensibilidad ni aparición de efecto adverso relevante²¹. También se comprobó cómo la administración previa de idarucizumab no influye a la hora de alcanzar una buena anticoagulación cuando se reinicia dabigatrán a las 24 horas de la infusión.

Todos estos resultados abrieron la puerta para iniciar el estudio de fase 3, conocido como *The Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (RE-VERSE AD)*.

Resultados y conclusiones del estudio RE-VERSE AD

RE-VERSE AD es un estudio clínico multicéntrico, prospectivo que tiene previsto incluir unos 500 pacientes, en más de 400 centros de 38 países. La finalización del reclutamiento de pacientes está prevista en 2016. La finalidad del estudio es comprobar la seguridad y capacidad de idaru-

cizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en pacientes que presentan una hemorragia grave (grupo A), o que requieren una reversión por necesidad de cirugía o procedimiento invasivo (grupo B). En concreto, su objetivo principal es determinar el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante en las primeras cuatro horas tras la administración de idarucizumab (5 g administrados en dos bolos de 2,5 g en 50 ml de suero fisiológico). El tiempo de infusión total no debe durar más de 15 minutos. El efecto se produce a los 3-4 minutos de la administración. El objetivo secundario es determinar el restablecimiento de la hemostasia. El análisis de reversión del efecto anticoagulante se realiza con las determinaciones del TTd y del TE, ya que ambos test muestran una excelente correlación con la cantidad de dabigatrán plasmático. El tiempo en el cese del sangrado y el control de la situación hemorrágica fueron los parámetros clínicos de referencia para el objetivo secundario (restablecimiento de la hemostasia).

Los resultados del estudio preliminar han sido publicados recientemente¹⁵ y muestran los datos de 90 pacientes. En el grupo A fueron incluidos 51 enfermos, de los que 16 presentaban inestabilidad hemodinámica. En el grupo B se incluyeron 39 pacientes que requerían un procedimiento quirúrgico urgente (8 por fracturas y 5 por colecistitis aguda). La **Tabla 1** nos indica los detalles de los pacientes incluidos.

El TTd estaba prolongado en el 76% de los enfermos y el TE en el 90%. A las 4 h de la administración de idarucizumab estaban normalizadas el

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio RE-VERSE AD¹⁵.

	GRUPO A (n = 51)	GRUPO B (n = 39)	TOTAL (n = 90)
Edad (media, rango)	77 (48-93)	76 (56-93)	76,5 (48-93)
Varones (%)	77 (48-93)	18 (46)	50 (56)
Peso, kg (media, rango)	70 (42-127)	73 (49-116)	72 (42-127)
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	59±33	65±36	62±35
Tipo de hemorragia (n, %)			
• Intracraneal	18 (35)	—	18 (20)
• Trauma	9 (18)	—	9 (10)
• Gastrointestinal	20 (39)	—	20 (22)
• Otros	11 (22)	—	11 (12)
Concentración de dabigatrán en plasma (ng/ml)	132	114	—



100% de las pruebas de coagulación. Tras la infusión del primer vial (2,5 g) se habían normalizado los tiempos en todos los casos, excepto en uno de ellos.

En el grupo A se comprobó el cese del sangrado en 38 enfermos (en los otros 13 no se pudo observar, pues sangraban por lugares no accesibles). El tiempo medio estimado por los investigadores del cese de sangrado fue de 11,4 horas. Por su parte, en el grupo B se notificó una hemostasia normal intraoperatoria en el 92% de los 36 enfermos a los que se realizó una intervención quirúrgica. Tampoco se observaron situaciones hemorrágicas en las 24 h posteriores al procedimiento quirúrgico.

De todos estos pacientes, que tenían un alto riesgo de sufrir un episodio tromboembólico al suspender la terapia anticoagulante, 5 desarrollaron

un evento (en un caso, 48 h después de la administración de idarucizumab; los otros cuatro, más de 72 h después de la infusión del antídoto). En ningún caso se pudo relacionar el cuadro oclusivo con la administración de idarucizumab, sino más bien con la situación de base.

De los 90 enfermos, 18 fallecieron (9 en cada grupo), es decir, una mortalidad del 20%. No obstante, la muerte no se atribuyó a la infusión de idarucizumab, sino más bien a las condiciones médicas preexistentes.

A tenor de estos resultados, la *Food and Drug Administration* de EE. UU. (FDA) consideró, en octubre de 2015, la aprobación de idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia. Un mes después, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) siguió los mismos pasos.

PROTOCOLO DE USO DE IDARUCIZUMAB

Manejo general de las complicaciones urgentes en pacientes tratados con dabigatrán

De forma general, ante la hemorragia aguda en pacientes en tratamiento con dabigatrán deben determinarse 4 factores, ya que son la clave del manejo posterior²²⁻²⁷.

- 1) El tiempo transcurrido desde la última dosis^{22-24,26}.
- 2) Los factores condicionantes de su farmacocinética, en especial la función renal (aclaramiento de creatinina calculado a partir de las cifras de creatinina plasmática según la fórmula de Cockcroft, que incluye edad, peso, creatinina sérica y sexo) y las posibles interacciones farmacológicas (**Tabla 2**). Estos dos factores permiten determinar el tiempo de eliminación (**Tabla 3**) y decidir las estrategias terapéuticas^{22,24,26}.
- 3) Determinación de la actividad anticoagulante existente (**Tabla 4**). En todos los pacientes es necesario determinar si dabigatrán se encuentra implicado en la génesis o agravamiento de la hemorragia (es decir, determinar el grado de actividad anticoagulante presente en el

momento de la evaluación clínica) mediante test de coagulación, idealmente cuantitativos, que permitan determinar los niveles plasmáticos de dabigatrán. Si estos test no están disponibles, pueden realizarse los test rutinarios, que dan una visión cualitativa muy útil en situaciones de urgencia^{28,29}.

- 4) La localización del sangrado y su gravedad clínica²²⁻²⁸. La localización del área de sangrado no solo tiene importancia pronóstica, sino que además es fundamental para la decisión del tratamiento hemostático local. Por ello debe procederse a la identificación del punto sangrante mediante los procedimientos clínicos (exploración, sondajes, etc.) o instrumentales (endoscopias, radiodiagnóstico) apropiados, que, en ocasiones (endoscopias, Radiología Intervencionista), pueden también realizar técnicas de hemostasia en el mismo acto^{22-24,26}. Por último debe procederse a cuantificar la magnitud del sangrado y su repercusión (tanto hemodinámica como la posible existencia de anemización), evaluar los factores propios del paciente (comorbilidad, repercusión sintomática, riesgo de secuelas) y, de acuerdo con estos factores, estratificar la gravedad del san-

Tabla 2: Interacciones farmacológicas de dabigatrán.

Interacciones	Fármacos	Dabigatrán
↑ Actividad anticoagulante	Antimicóticos azólicos Inhibidores proteasa	No asociar No recomendados
	Dronedarona	No asociar
	Macrólidos	Precaución
	Amiodarona	Precaución (insuficiencia renal)
	Quinidina	Precaución (insuficiencia renal)
	Verapamilo	Precaución (110 mg/12 h, administrar juntos)
↓ Actividad anticoagulante	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina	Evitar
	Ciclosporina	No asociar
	Tacrolimus	No recomendado
	AINE	Precaución si vida media larga
	Ácido acetilsalicílico o clopidogrel	Aumenta el riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética
	Otros anticoagulantes	No asociar

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 3: Semivida de eliminación de dabigatrán de acuerdo con la función renal.

Aclaramiento de creatinina	Semivida eliminación (horas)
>80 ml/min	13
>50 a ≤80 ml/min	15
>30 a ≤50 ml/min	18
≤30 ml/min	27

grado²²⁻²⁶. Así, las hemorragias en pacientes anticoagulados pueden dividirse en leves, moderadas-graves y con riesgo vital o afectación de órgano crítico (son de especial gravedad por su riesgo vital o de secuelas graves: del sistema nervioso central, pericárdica, intraocular, intraarticular o muscular con síndrome compartimental)²⁶.

Indicaciones de uso de idarucizumab, de nombre comercial Praxbind®

El uso de idarucizumab, el agente de reversión específico para dabigatrán, está indicado en pa-

cientes adultos tratados con Pradaxa® (dabigatrán etexilato) cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes³⁰:

- Para intervenciones quirúrgicas o procedimientos urgentes.
- En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

Modo de uso

El antídoto de dabigatrán debe usarse con el objetivo de revertir su efecto anticoagulante de forma inmediata en las indicaciones citadas anteriormente. Se presenta en viales con solución tampón inyectable para administración exclusivamente intravenosa, conteniendo 50 ml de solución con una concentración de 50 mg/ml (es decir, cada vial contiene 2,5 g de idarucizumab). La dosis total es de 5 g, equivalente a dos viales de producto. Debe administrarse un primer vial (2,5 g) del fármaco en infusión intravenosa rápida (es decir, infusión con jeringa, bomba de infusión rápida u otro sistema adecuado que permita la administración "en bolo") y un segundo vial (2,5 g) a



Tabla 4: Determinación de la actividad anticoagulante con dabigatrán.

Fármaco	Test cuantitativos	Test semicuantitativos (rutinarios)
Dabigatrán	TTd	TTPa
<p>150 mg/12 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> Concentración plasmática (valle) 90 ng/ml <p>110 mg/12 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel valle 37 ng/ml 	<p>Test de elección para determinar niveles plasmáticos y realizar dosificación del fármaco (excelente correlación con concentraciones plasmáticas de dabigatrán)</p> <p>Dabigatrán 150 mg/12 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel valle (a las 12 h de la última administración) >200 ng/ml asocia mayor riesgo de sangrado Nivel valle 90 ng/ml indica anticoagulación terapéutica Nivel valle <48 ng/ml indica mínimo riesgo de sangrado <p>Dabigatrán 110 mg/12 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel valle >67 ng/ml indica alto riesgo de sangrado 	<p>Concentraciones terapéuticas aumentan x 1,5 los valores de control</p> <p>Útil a concentraciones altas, buen valor predictivo negativo (valor normal traduce ausencia de efecto de dabigatrán): útil ante hemorragia / sobredosificación / cirugía (NO para dosificación del fármaco)</p> <ul style="list-style-type: none"> <36 segundos o dentro del rango de normalidad: sin efecto significativo 1,5 veces valor control: rango terapéutico adecuado >80 segundos o 2-3 veces control: alto riesgo hemorragia (anticoagulación supraterapéutica)
		TT
		Elevada sensibilidad a concentraciones bajas. Valores normales excluyen virtualmente la existencia de niveles plasmáticos de dabigatrán

La normalidad de los test de laboratorio habituales permite excluir un efecto excesivo del fármaco, pero no son útiles para la dosificación / titulación de las dosis por su escasa fiabilidad a bajas concentraciones.

TT: tiempo de trombina; TTd: tiempo de trombina diluido; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

continuación. Los viales se administran seguidos, uno a continuación del otro (en el ensayo clínico había un intervalo entre administración de viales de 15 minutos para realizar las extracciones plasmáticas pero en la práctica clínica no se requiere este intervalo de tiempo)^{15,30}.

Aunque esta es la pauta habitual de administración del fármaco, en algunos pacientes se puede producir una recurrencia de concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre con prolongación concomitante de las pruebas de coagulación (tiempo de trombina [TT], TTd, TE, TTPa) hasta 24 horas después de la administración del fármaco. Dada esta posibilidad, se puede considerar la administración de una nueva dosis de idarucizumab siempre que exista una prolongación de las citadas pruebas de coagulación junto a situaciones como:

- Recurrencia de sangrado clínicamente relevante.
- Nuevo sangrado potencialmente mortal.

- Y necesidad de una segunda intervención quirúrgica o procedimiento invasivo urgente.

Precauciones especiales de conservación

Hay que conservar el fármaco siempre en la nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Antes de su uso, el vial puede mantenerse a temperatura ambiente (25 °C) durante hasta 48 horas si se conserva en el embalaje original para protegerlo de la luz, o durante 6 horas si está expuesto a la luz.

Tras la apertura del vial, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de idarucizumab durante 1 hora a temperatura ambiente.

Si se saca el vial de la nevera y se vuelve a meter, hay que controlar el tiempo que ha estado ex-

puesto a temperatura ambiente, pues debe restarse de la hora la siguiente vez que se vaya a utilizar³⁰.

Sobredosificación

No hay experiencia ni indicación para otra dosificación que no sea la citada.

Sin embargo, en caso de administración accidental de idarucizumab y dado su mecanismo de acción (gran afinidad exclusivamente por dabigatrán, sin afectar a la trombina que no esté unida al mismo), no es de esperar ningún efecto sobre la coagulación. Su corta vida media y su eliminación, preferentemente por vía renal, comportan que, en el raro supuesto de sobredosificación, se elimine todo el fármaco administrado en un intervalo inferior a 24 horas. No se plantea otra actuación en este caso.

Monitorización del paciente durante y tras la administración de idarucizumab

Dado el mecanismo de acción del antídoto (inhibidor no competitivo que se une a dabigatrán con una afinidad aproximadamente 300 veces superior a la de este por la trombina²¹), el inicio de la inhibición de la acción anticoagulante de dabigatrán es prácticamente instantáneo. La unión a dabigatrán de idarucizumab incluye el fármaco libre y el fármaco unido a trombina, así como los metabolitos activos del mismo en forma 1:1¹⁹. Una vez se produce dicha unión y formación de los complejos correspondientes, la acción anticoagulante de dabigatrán se neutraliza completamente. Estos complejos son estables, irreversibles y solo se ha descrito una mínima disociación de dabigatrán del complejo, sin repercusión clínica¹⁹.

Cabe destacar que la especificidad del agente de reversión es exclusivamente por dabigatrán, de forma que no se produce ningún efecto sobre la trombina que no esté unida al mismo. Ello determina que no hay efectos adversos derivados de las acciones de la trombina sobre las plaquetas, fibrinógeno o sobre la propia capacidad de generación de trombina. Por tanto, no existen efectos procoagulantes ni anticoagulantes intrínsecos a idarucizumab^{21,31}.

Aunque no es necesaria la monitorización rutinaria de la administración de idarucizumab, por su

farmacocinética estable y predecible²¹, en la práctica clínica puede ser útil la determinación de la evolución de los test de coagulación habituales: TT, TTd, TE y TTPa. Una vez administrado el antídoto, estos test se normalizan de forma prácticamente inmediata y se observa una caída hasta prácticamente cero de la concentración plasmática de dabigatrán^{15,21}. Por su parte, la concentración plasmática del antídoto alcanza el nivel máximo a los 10-30 minutos de su administración. Su vida media inicial de eliminación es de 45 minutos²¹ y sigue una curva de metabolización/eliminación bifásica, que determina que, a las 12 horas de la administración de idarucizumab, su concentración plasmática sea mínima¹⁵. A las 24 horas, la concentración plasmática es prácticamente indetectable.

Como se ha comentado en el apartado anterior, en algunos pacientes se puede observar un repunte en la concentración plasmática de dabigatrán a las 12 o a las 24 horas de la administración de idarucizumab, acompañado de un discreto aumento concomitante de TTd y TE. Este efecto puede ser debido a la redistribución del dabigatrán existente en el espacio extravascular, hacia el compartimento intravascular, aunque no se alcanzan niveles terapéuticos en ningún caso¹⁵.

Reintroducción de dabigatrán

Siempre que se emplea un fármaco para la reversión del efecto anticoagulante de otro se asume un cierto riesgo de aparición de eventos trombóticos, pero su empleo se justifica cuando el riesgo de hemorragia es superior al de la propia trombosis. Por ello, tras la reversión de los efectos anticoagulantes de dabigatrán con idarucizumab y cuando el riesgo hemorrágico no se considere elevado (bien porque se ha controlado la hemorragia que determinó su administración, o bien porque el paciente ha sido intervenido quirúrgicamente de urgencia), será el momento de valorar la reintroducción del anticoagulante.

Para minimizar el riesgo trombótico, la reanudación de la anticoagulación se debe realizar *tan pronto como sea posible*. Tras una intervención quirúrgica se suele considerar que a partir de las 24 a 48 horas después de su finalización ya se ha restaurado completamente la hemostasia: por ello, a partir del día siguiente a la cirugía se puede reiniciar la administración del anticoagulante



en procedimientos de bajo riesgo hemorrágico, y debe retrasarse hasta entre 48 y 72 horas si se considera que el riesgo hemorrágico inherente al propio procedimiento quirúrgico lo requiere^{32,33}.

El protocolo de reinicio no ha sido completamente consensuado, pero se plantea pasar a anticoagulación completa cuando el riesgo hemorrágico sea menor^{32,34,35} (con un máximo de 48-72 horas³⁶). Como alternativa, cabe la opción de realizar un periodo de anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas durante algunos días y a continuación se reintroduce dabigatrán a dosis completas^{32,36}.

Situaciones específicas de uso de idarucizumab en la práctica clínica

Hemorragia aguda

Tras lo anterior debe procederse al manejo, dependiendo de la gravedad del sangrado, pero siempre de forma sistemática²²⁻²⁷: hemostasia local, reducción de la absorción de dabigatrán, facilitar la eliminación del fármaco del organismo, reposición de volumen y transfusión de hemoderivados cuando sea preciso. La gran mayoría de los episodios se solucionan con estas medidas. Solo en caso de hemorragias con riesgo vital, hemorragias graves que no respondan a las medidas generales o hemorragias en órganos con especial sensibilidad a la hemorragia se puede plantear la administración del agente de reversión idarucizumab^{15,21} (**Fig. 2**).

Tanto en el proceso de valoración como en el de manejo, es de gran importancia plantear las opciones de forma multidisciplinaria, contando con la colaboración de los especialistas en Hematología, Anestesiología y Medicina Intensiva, tanto para el manejo agudo como para decidir el procedimiento posterior de profilaxis a largo plazo, y de otros especialistas implicados (Cirugía, Endoscopias, etc.)²². No debe olvidarse nunca la evaluación de las causas de la hemorragia y deben plantearse las medidas a tomar a largo plazo, en especial de seguimiento y vigilancia, en colaboración con los demás especialistas implicados^{22,24,26}.

Hemorragia intracraneal

La hemorragia intracraneal por ACOD es la situación hemorrágica más grave y, con razón, la más

temida por cualquier médico, tanto a la hora de prescribirlos como a la hora de enfrentarse a una de ellas en una urgencia neurológica. La mortalidad de la hemorragia intracraneal por AVK es casi del 50%^{41,42} y no es inferior la producida por ACOD (45-67%)⁴³⁻⁴⁵. Los pacientes en tratamiento con dabigatrán pueden presentar diferentes tipos de hemorragia intracraneal -intraparenquimatosas, subdurales o subaracnoideas-. Pueden ocurrir de modo espontáneo o bien ser consecuencia de un traumatismo craneal. Los tres tipos de hemorragias requieren de la suspensión completa del fármaco de modo transitorio o bien definitivo.

Las Guías de Práctica Clínica recomiendan la utilización de factores de CCP en pacientes con hemorragia intracraneal por ACOD⁴⁶. No existe ningún ensayo clínico que haya demostrado el beneficio de esta medida, pero la recomendación viene basada en la capacidad de estos factores de normalizar la coagulación de un modo rápido, especialmente en los pacientes con AVK donde se constata una rápida normalización del INR. La normalización de los parámetros de la coagulación con los ACOD es más difícil de determinar, pues no se alteran los parámetros habitualmente utilizados en las situaciones de urgencia, salvo en el caso de dabigatrán. Idarucizumab en el estudio RE-VERSE AD demostró cómo el efecto biológico del dabigatrán era rápidamente bloqueado en cuestión de minutos¹⁵. En el subanálisis publicado se incluyeron 18 pacientes con hemorragia intracraneal por dabigatrán. Sabemos que un porcentaje mayor del 30% de las hemorragias intracraneales tienden a crecer en las primeras horas. En el caso de las producidas por AVK es un hecho constatado, y recientemente se ha publicado cómo las hemorragias intracraneales por ACOD parece que tienen un sangrado de instauración más lenta, con un crecimiento en el volumen en un 33% de los casos⁴⁷.

Hoy en día, los pacientes con ictus cada vez llegan antes a los hospitales españoles y en mejores condiciones⁴⁸. Las hemorragias intracraneales son solo un 20% del total de ictus, pero teniendo en cuenta que cada vez hay mayor esperanza de vida y cada vez hay más pacientes anticoagulados, este tipo de casos va a ir en aumento⁴⁹. Si los pacientes llegan antes al hospital, los neurólogos necesitamos medidas terapéuticas que puedan

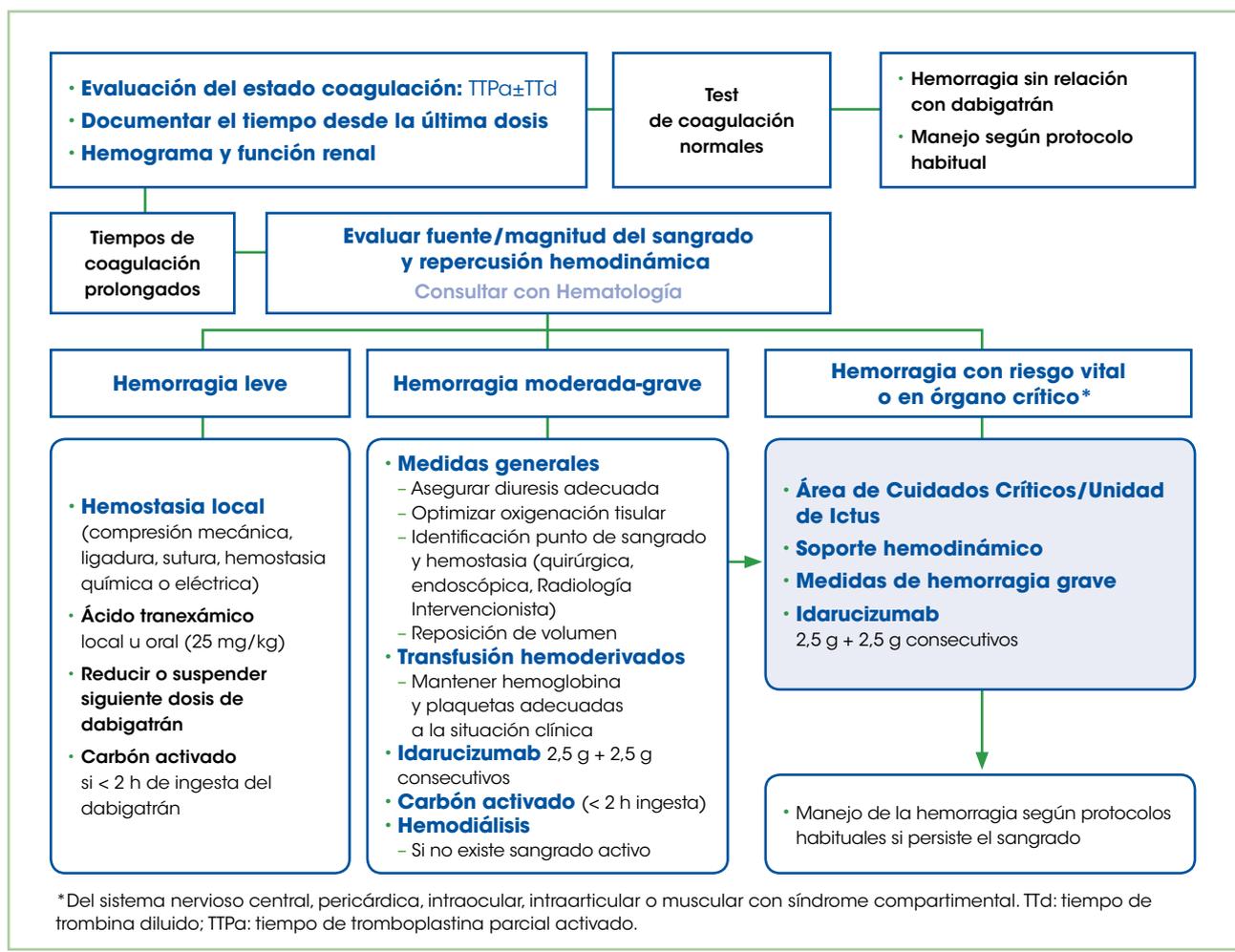


Figura 2: Manejo de la hemorragia aguda en pacientes en tratamiento con dabigatrán.

revertir el efecto del anticoagulante en cuestión de minutos, como lo puede hacer idarucizumab, frenando el crecimiento del hematoma.

Las hemorragias intraparenquimatosas y las subaracnoideas se benefician del sistema Código Ictus extra e intrahospitalario, por lo que deben manejarse bajo este protocolo de actuación con la máxima rapidez posible. Solo deben tratarse con idarucizumab aquellas hemorragias cerebrales relacionadas con la administración de dabigatrán. El diagnóstico de la hemorragia intracraneal y el subtipo se realizará con una tomografía axial computarizada (TAC) craneal. Una vez realizado este diagnóstico, se debe administrar idarucizumab en su forma habitual con la máxima rapidez posible. Todos los pacientes con este tipo de hemorragia intracraneal se benefician de ser tratados con idarucizumab, salvo aquellos pacientes que se presenten con hemorragias intracraneales muy

extensas que produzcan un daño neurológico irreversible. Tras la reversión de la anticoagulación, algunas de las hemorragias intracraneales podrán requerir de un tratamiento neuroquirúrgico o endovascular. El paciente no debe recibir ningún tipo de antitrombótico al menos en las siguientes 24-48 horas.

Sobredosificación de dabigatrán

El manejo de la sobredosificación (accidental o voluntaria) con dabigatrán se basa en 3 datos fundamentales: dosis ingerida y tiempo transcurrido desde la ingesta, actividad anticoagulante presente y existencia o no de sangrado activo. De forma simultánea se debe proceder a la evaluación del estado clínico y analítico del paciente (hemograma, función renal, test de coagulación) y a objetivar si existe sangrado activo a cualquier nivel. Si el estado clínico lo permite y el tiempo tras



la ingesta medicamentosa lo aconseja, siempre se debe intentar reducir la absorción del medicamento mediante el lavado gástrico y la administración de carbón activado (dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta)²⁶.

Si no existe alteración en la evaluación primaria y los test de coagulación en pico son normales, es recomendable, aunque exista poco riesgo, repetir un nuevo test de coagulación a las 12 horas. Si los valores persisten dentro de la normalidad, puede procederse al alta del episodio. Siempre deben evaluarse las causas de la sobredosificación y, dependiendo de las mismas, replantear el tratamiento anticoagulante. La colaboración del especialista en Hematología puede ser muy valiosa para decidir el procedimiento tras el alta en caso de sobreingesta accidental, así como la valoración por parte del psiquiatra en los casos de sobredosis voluntaria^{22,24,26}.

Si los test de coagulación están alterados, debe asumirse la ingesta y absorción del fármaco. La clave del manejo posterior es la existencia o no de sangrado activo. Cuando existe hemorragia, debe actuarse de la misma forma que ante la hemorragia aguda por dabigatrán (véase el apartado anterior *Hemorragia aguda* y Figura 2)²²⁻²⁷. Si no existe sangrado el paciente debe permanecer en observación, con vigilancia estrecha de signos de sangrado y de la estabilidad hemodinámica. En estos pacientes debe asegurarse una adecuada diuresis, debe mantenerse la tensión arterial, garantizar la oxigenación tisular, depurar el fármaco cuando es posible (hemodiálisis) y debe vigilarse la evolución del estado de anticoagulación²⁶. Los test de coagulación se repetirán cada 6 horas hasta su normalización, momento en que el paciente podrá ser dado de alta tras la evaluación de las causas de la sobredosis y el replanteamiento del tratamiento en el futuro²⁶ (Fig. 3).

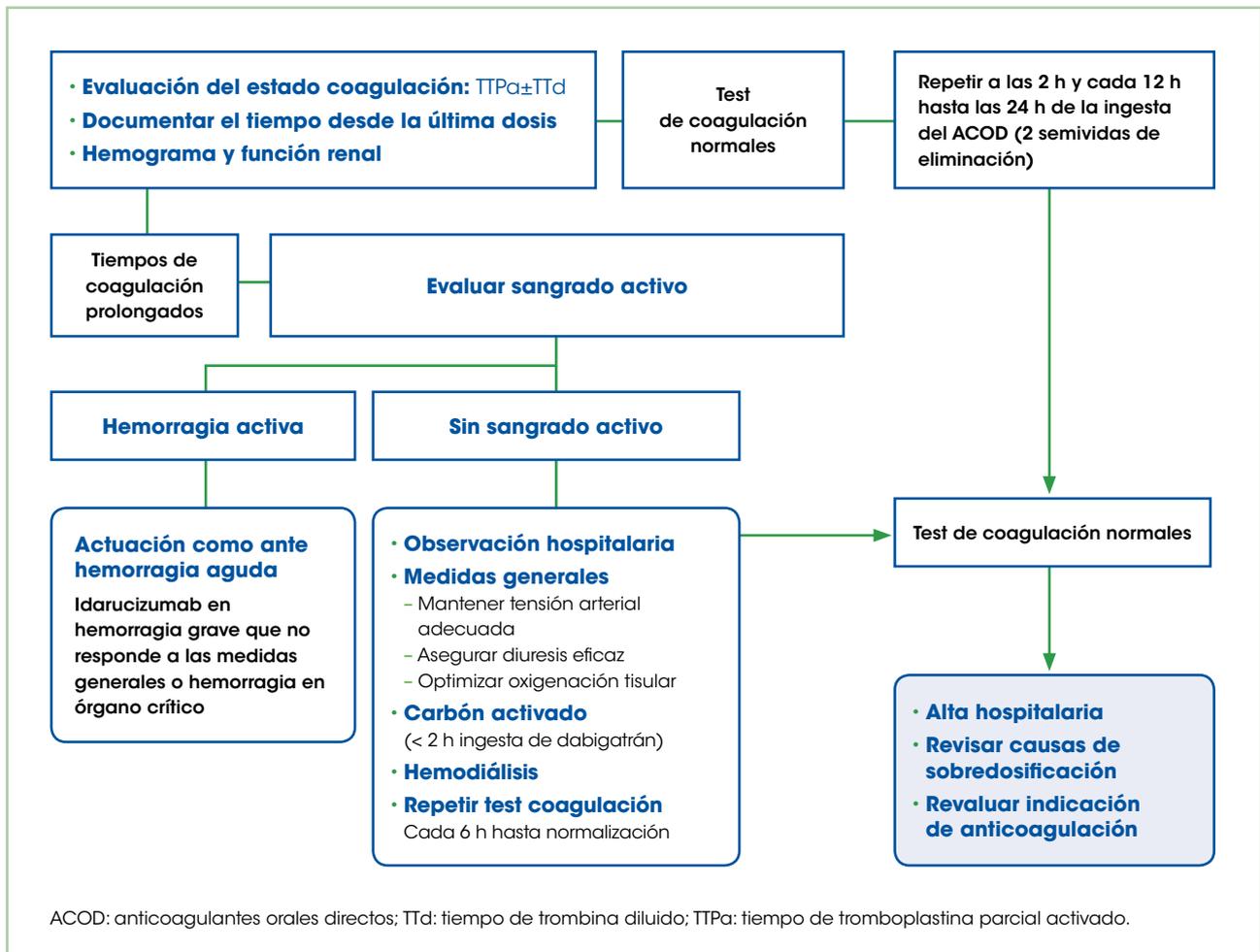


Figura 3: Manejo de la sobredosificación (accidental o voluntaria) con dabigatrán.



Cirugía urgente

Para valorar e indicar el uso de idarucizumab en casos de cirugía urgente es necesario, como ya se ha comentado, conocer el momento exacto de la administración de la última dosis de dabigatrán. Si han transcurrido al menos 48 horas en un paciente con función renal normal o 72 horas si la función renal está alterada (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min), la necesidad de administrar el antídoto no parece estar justificada en la mayoría de los casos, ya que en estas circunstancias es poco probable que dabigatrán sea una causa fundamental de un eventual sangrado, que debería manejarse siguiendo los protocolos habituales⁵⁰. Sin embargo, pueden plantearse algunas excepciones, como los pacientes neuroquirúrgicos, en los cuales la valoración individual de cada caso puede ser determinante para la indicación del empleo del antídoto.

Si un paciente ha tomado dabigatrán hace menos de 48 horas y debe ser intervenido mediante cirugía urgente, que debe ser realizada antes de las 8 horas siguientes y en la que sea necesaria una hemostasia en rango de normalidad, se debe solicitar, en primer lugar, un TTPa o un TTd (aunque este no suele estar disponible en todos los hos-

pitales). A pesar de que, como se ha comentado, el TTPa tiene una menor sensibilidad (rango de detección >80 ng/ml), no existe linealidad en la relación y los resultados se afectan en función del reactivo utilizado²⁹. Un valor de TTPa 1,5 veces superior al valor normal refleja la existencia de una actividad anticoagulante de dabigatrán importante y se debe plantear la administración de idarucizumab para antagonizar su efecto.

Por el contrario, si no se alcanza dicho valor, la recomendación sería iniciar la cirugía sin administrar de forma profiláctica el antídoto. Un eventual sangrado intraoperatorio debería hacernos plantear el manejo de la hemorragia con los métodos hemostáticos habituales, pues es poco probable que se encuentre relacionada con los niveles plasmáticos elevados de dabigatrán.

En caso de cirugía urgente no es recomendable la anestesia neuroaxial como primera opción. Sin embargo, en los pacientes cuya relación beneficio/riesgo así lo aconseje, se puede realizar cuando el TTPa esté normal, o sea inferior a 1,2 veces el valor de normalidad, y el resto de parámetros hemostáticos se encuentre también en rango de normalidad⁵¹.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
2. Conolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
3. Sholzberg M, Pavenski K, Shehata N, Cserti-Gazdewich C, Lin Y. Bleeding complications from the direct oral anticoagulants. *BMC Hematol*. 2015;15:18.
4. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64.
5. Southworth MR, Reichman ME. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:1272-74.
6. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4. pii: e001798.
7. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. Comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large health-care system. *Thromb Haemost*. 2015;114:1290-8.
8. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;114:1277-89.
9. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;115:152-60.
10. Penning-van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86:569.
11. Garcia D, Crowther MA, Ageno W. Practical management of coagulopathy associated with warfarin. *BMJ*. 2010;340:c1813.
12. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2015;13:2012.
13. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124:2450.
14. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:320.
15. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.
16. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386:680.
17. Wong H, Keeling D. Activated prothrombin complex concentrate for the prevention of dabigatran-associated bleeding. *Br J Haematol*. 2014;166:152.
18. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004;126(1):11.
19. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554-62.
20. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab. *Thromb Haemost*. 2015;113:943-51.
21. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab. The antidote for reversal of dabigatran. *Circulation*. 2015;132:2412-22.
22. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; epub August 31, 2015.
23. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol*. 2012;35:730-7.
24. Escolar G, García J, López MF, Roldán V. Guías sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia / Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible en <http://www.seth.es/index.php/guias-clinicas/guias-clinicas-nacionales.html>. Actualizado junio 2015.
25. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J*. 2013;34:489-98.



26. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg med J*. 2014;31:163-8.
27. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants - current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost*. 2012;108:625-32.
28. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013;11:756-60.
29. Hidalgo F, Gomez-Luque A, Ferrandis R, Llau JV, de Andrés J, Gomar C, et al. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015;62:450-60.
30. Idarucizumab. FDA, Approved drugs. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf Acceso 18-01-2016.
31. Arellano-Rodrigo E, Lopez-Vilchez I, Molina P, et al. Idarucizumab fully restores dabigatran-induced alterations on platelet and fibrin deposition on damaged vessels: studies in vitro with circulating human blood [abstract]. *Blood*. 2014;124:2878.
32. Ferrandis R, Castillo J, De Andres J, et al. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers. *Thromb Hemost*. 2013;110:515-22.
33. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM, Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *CritCare* 2015;19:203.
34. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119:3016-23.
35. Schulman S, Carrier M, Lee AYY, et al. Perioperative management of dabigatran. A prospective cohort study. *Circulation* 2015;132:167-73.
36. Huisman MV, Lip GYH, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*. 2012;107:838-47.
37. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost*. 2015; epub April 2.
38. Hartman SK, Teruya J. Practice guidelines for reversal of new and old anticoagulants. *Dis Mon*. 2012;58:448-61.
39. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-9.
40. Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion*. 2012;52(Suppl 1):45S-55S.
41. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P; CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2993-6.
42. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120:700-5.
43. Held C, Hylek EM, Alexander JH, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1264-72.
44. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2014;45:1304-12.
45. Hart RG, Diener H-C, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*. 2012;43(6):1511-7.
46. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracraneal. *Neurología*. 2013;28:236-49.
47. Purrucker JC, Haas K, Rizo T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants [published online December 14, 2015]. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2015.
48. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arias-Rivas S. Atención urgente al ictus en hospitales con unidad de ictus. Proyecto Quick. *Rev Neurol*. 2016; 62(7):303-310.
49. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, et al. IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:272-81.
50. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
51. Llau JV, Ferrandis R, Castillo J, et al. Recomendaciones de uso de los anticoagulantes orales de acción directa en el perioperatorio. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(Suppl 2):46-50.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: • Pradaxa 110 mg cápsulas duras. • Pradaxa 150 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** • Pradaxa 110 mg: Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 3 microgramos de amarillo anaranjado (E110). • Pradaxa 150 mg: Cada cápsula dura contiene 150 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 4 microgramos de amarillo anaranjado (E110). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** • Pradaxa 110 mg: Cápsula dura. Cápsulas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 1, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R110". • Pradaxa 150 mg: Cápsula dura. Cápsulas impresas con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color crema, de tamaño 0, conteniendo pelets de color amarillento. En la tapa se ha impreso el logotipo corporativo de Boehringer Ingelheim y en el cuerpo la inscripción "R150". **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** • Pradaxa 110 mg: Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos. • Pradaxa 110 mg y Pradaxa 150 mg: Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad \geq 75 años; insuficiencia cardíaca (\geq Clase II escala NYHA); diabetes mellitus; hipertensión. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. **4.2 Posología y forma de administración:** • Pradaxa 110 mg cápsulas duras. *Posología Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica (pTEVp cirugía ortopédica)* Pacientes tras una *atroplastia de rodilla programada* La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total. *Pacientes tras una atroplastia de cadera programada* La dosis recomendada de Pradaxa es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total. Para los siguientes

Tabla 1. Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	Principales: Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr) Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados, ver secciones 4.3 y 4.5) Secundarios: Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	AAS AINES Clopidogrel ISRSs o ISRSNs Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas Biopsia reciente, trauma mayor Endocarditis bacteriana Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

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

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	pTEVp cirugía ortopédica	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP
Ttd [ng/ml]	> 67	> 200
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles	> 3
TTpA [x veces el límite superior de la normalidad]	> 1,3	> 2
INR	No se debe realizar	No se debe realizar

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

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

grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg: Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (ACr) 30-50 ml/min) (ver Insuficiencia renal (pTEVp cirugía ortopédica)) Pacientes que reciben verapamilo, amiodarona o quinidina de forma concomitante (ver Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leveas a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica)) Pacientes de 75 años de edad o mayores (ver Pacientes de edad avanzada (pTEVp cirugía ortopédica)) En ambos casos, si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día. Evaluación de la función renal (pTEVp cirugía ortopédica): En todos los pacientes: Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Pradaxa está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos) El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault (ver sección 4.2 de Pradaxa 75 mg). Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con Pradaxa. Poblaciones especiales *Insuficiencia renal (pTEVp cirugía ortopédica)* El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), la experiencia clínica es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1). *Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leveas a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica)* Debe reducirse la dosis a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg de Pradaxa en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y estos medicamentos se deben tomar a la vez. En pacientes con insuficiencia renal y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.4 y 4.5). *Pacientes de edad avanzada (pTEVp cirugía ortopédica)* La experiencia clínica en pacientes de edad avanzada (> 75 años) es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones 4.4 y 5.1). Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, con determinadas medicaciones concomitantes) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). *Insuficiencia hepática (pTEVp cirugía ortopédica)* Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una atroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3). *Peso (pTEVp cirugía ortopédica)* En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4). *Sexo (pTEVp cirugía ortopédica)* En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2). *Cambio del tratamiento (pTEVp cirugía ortopédica)* Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5). *Anticoagulantes parenterales a Pradaxa* Suspender el anticoagulante parenteral e iniciar dabigatrán etexilato 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF) (ver sección 4.5). *Población pediátrica (pTEVp cirugía ortopédica)* Pradaxa no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla. *Dosis olvidada (pTEVp cirugía ortopédica)* Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de dabigatrán etexilato a la misma hora del día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas. • Pradaxa 110 mg cápsulas duras y Pradaxa 150 mg cápsulas duras *Posología (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* *Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)* La dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP) La dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. La duración del tratamiento debe individualizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP idiopática o de EP. *Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP* Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de Pradaxa es de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día: Pacientes de 80 años de edad o mayores Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante Para los siguientes grupos, se debe seleccionar la dosis diaria de Pradaxa de 300 mg o de 220 mg en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia: Pacientes entre 75-80 años Pacientes con insuficiencia renal moderada Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia Para TVP/EP, la recomendación de utilizar 220 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico. Ver más abajo y en las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2. En caso de intolerancia al dabigatrán, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para cambiarles a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular o para TVP/EP. *Pacientes de edad avanzada (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* Los pacientes entre 75-80 años deben tratarse con una dosis diaria de 300 mg, tomados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio del médico, se puede considerar individualmente una dosis de 220 mg administrada en 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico es bajo y el riesgo de hemorragia es alto (ver sección 4.4). Los pacientes de 80 años de edad o más deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población. Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y con determinadas medicaciones concomitantes) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). *Pacientes con riesgo de hemorragia (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de hemorragia o anemia). Se debe ajustar la dosis, a criterio del médico, tras la evaluación del beneficio y el riesgo potenciales para cada paciente a título individual. Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifique una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con un riesgo alto de hemorragia, se recomienda una dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando aparezca una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento. Para sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal, se puede considerar la dosis de 220 mg tomada en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Evaluación de la función renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP): En todos los pacientes: Antes de iniciar el tratamiento con Pradaxa se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Pradaxa está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos) Requerimientos adicionales en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y en pacientes de más de 75 años de edad: Durante el tratamiento con Pradaxa, se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o más frecuentemente según se requiera en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos). El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Pradaxa fue el método de Cockcroft-Gault (ver sección 4.2 de Pradaxa 75 mg). *Insuficiencia renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* El tratamiento con Pradaxa en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50- \leq 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30- \leq 50 ml/min) la dosis recomendada de Pradaxa es también de 300 mg tomados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica. *Uso concomitante de Pradaxa con inhibidores de leveas a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con amiodarona o quinidina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2). En pacientes que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamilo, la dosificación se debe reducir a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, Pradaxa y verapamilo deben tomarse a la vez. *Peso (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal < 50 kg (ver sección 4.4). *Sexo (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2). *Insuficiencia hepática (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron en los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3). *Cambio del tratamiento (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5). *Anticoagulantes parenterales a Pradaxa* Suspender el anticoagulante parenteral e iniciar dabigatrán etexilato 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF) (ver sección 4.5). *Tratamiento con Pradaxa a antagonistas de la vitamina K (AVK)* Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma: ACr \geq 50 ml/min, iniciar AVK 3 días antes de suspender dabigatrán etexilato ACr \geq 30- \leq 50 ml/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender dabigatrán etexilato Puesto que Pradaxa puede aumentar el INR, el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción de Pradaxa durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución. AVK a Pradaxa Los AVK deben suspenderse. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el Ratio Internacional Normalizado (INR) sea < 2,0. *Cardioversión (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* Los pacientes pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos. *Población pediátrica (Prevención del ictus en fibrilación auricular)* Pradaxa no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a FANV. *Población pediátrica (TVP/EP)* No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Pradaxa en niños de 0 a 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8 y 5.1, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología. *Dosis olvidada (Prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de 6 horas antes de la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada. No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas. *Forma de administración (pTEVp cirugía ortopédica, prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP/EP)* Pradaxa puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de Pradaxa deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones 5.2 y 6.6). **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) (ver sección 4.2) Hemorragia activa clínicamente significativa Lesiones o enfermedades, así se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracranial reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un caudal venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5) Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona (ver sección 4.5) Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1) **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** *Insuficiencia hepática* Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron en los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Pradaxa en esta población. *Riesgo hemorrágico* Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia y en situaciones con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado. Factores como una función renal disminuida

Tabla 4. Reacciones adversas.

Sistema de clasificación de órganos/ Término preferente	Prevención primaria de TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	Tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Disminución de hemoglobina	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trombocitopenia	Rara	Poco frecuente	Rara
Disminución de hematocrito	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Exantema	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Prurito	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara	Rara
Urticaria	Rara	Rara	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia intracraneal	Rara	Poco frecuente	Rara
Trastornos vasculares			
Hematoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Rara	Frecuente	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Dispepsia	Rara	Frecuente	Frecuente
Náusea	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Rara	Poco frecuente	Rara
Trastornos hepatobiliares			
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Hemorragia de la piel	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemartrosis	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Hemorragia en el punto de inyección	Rara	Rara	Rara
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Rara	Rara	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara	-	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hemorragia traumática	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara	Rara	Rara
Hematoma post-intervención	Poco frecuente	-	-
Hemorragia post-intervención	Poco frecuente	-	-
Anemia postoperatoria	Rara	-	-
Secreción post-intervención	Poco frecuente	-	-
Secreción de heridas	Poco frecuente	-	-
Procedimientos médicos y quirúrgicos			
Drenaje de heridas	Rara	-	-
Drenaje post-intervención	Rara	-	-

agudo si el paciente presenta un TTD, TCE (tiempo de coagulación de ecarina) o TTPa que no excede el LSN, de acuerdo con el intervalo de referencia local. **Interacción con inductores de la gp-IIb/IIIa** (tales como la rifampicina, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la carbamazepina o la fenitoína) causa una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar (ver secciones 4.5 y 5.2). **Cirugía e intervenciones** Los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de dabigatrán etexilato. Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y una monitorización anticoagulante está justificada. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada. **Fase preoperatoria** La Tabla 3 resume las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos. Si es necesaria una intervención aguda, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con dabigatrán. La cirugía/intervención se deberá retrasar, si es posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención (para cardioversión, ver sección 4.2). **Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar** Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa. El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural. **Fase postoperatoria** Dabigatrán etexilato se debe reanudar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y que se haya establecido una hemostasia adecuada. Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1). **Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos** Los datos de eficacia y seguridad de dabigatrán disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución. **Cirugía de fractura de cadera** No se dispone de datos sobre el uso de Pradaxa en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes. **Infarto de miocardio (Prevención del ictus en fibrilación auricular)** En el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1), el índice global de infarto de miocardio (IM) fue de 0,82, 0,81 y 0,64%/año para 110 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día, 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día y warfarina, respectivamente, un aumento numérico del riesgo relativo para dabigatrán de un 29% y un 27% en comparación con warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes ≥ 65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda $< 40\%$ y pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en pacientes que tomaban concomitantemente AAS y clopidogrel o clopidogrel solo. **Infarto de miocardio (TVP/EP)** En los tres estudios con control activo, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en aquellos que recibieron warfarina: 0,4% frente a 0,2% en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE-COVER II; y 0,8% frente a 0,1% en el ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio ($p=0,022$). En el estudio RE-SONATE, que comparó dabigatrán etexilato con placebo, el índice de IM fue de 0,1% para los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato y de 0,2% para los pacientes que recibieron placebo. **Pacientes con Cáncer Activo (TVP/EP)** La eficacia y la seguridad no se han establecido en pacientes tratados para TVP/EP y con cáncer activo. **Colorantes** Las cápsulas duras de Pradaxa contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** **Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios** No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores G_{PIIb/IIIa}, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver sección 4.4). De los datos limitados obtenidos en el estudio de fase III RELY en pacientes con fibrilación auricular, se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina, en aproximadamente 2,5 veces, principalmente relacionados con situaciones en las que se cambia de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3). La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver sección 4.3). Clopidogrel y AAS: de los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1) se observó que el uso concomitante de antiagregantes, AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina (ver sección 4.4). Clopidogrel: En un estudio de fase I en hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la AUC_{0-12h} de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la AUC_{0-12h} de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40% (ver sección 4.4) (ver también más abajo subsección sobre AAS). AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logística, la coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier

(30-50 ml/min ACr), una edad ≥ 75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-IIb/IIIa (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos de dabigatrán más altos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2). El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un riesgo mayor de sangrado (ver sección 4.5). En un estudio sobre la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) grave, que fueron estadísticamente significativos para 150 mg de dabigatrán etexilato administrado dos veces al día. Este mayor riesgo fue observado en las personas de edad avanzada (≥ 75 años). El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal. En estos pacientes con fibrilación auricular, se debe considerar una dosis de 220 mg de dabigatrán administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día y se deben seguir las recomendaciones posológicas indicadas en la sección 4.2. Se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal. El riesgo de sangrado puede aumentar en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) (ver sección 4.5). Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver sección 5.1). La Tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Ver también las contraindicaciones en la sección 4.3. La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRS y ISRSN, ver sección 4.5) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Pradaxa únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado. En general, Pradaxa no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de trombolastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución (ver sección 5.1). La Tabla 2 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1). Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con Pradaxa (ver sección 4.3). En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados (ver sección 5.2). Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver sección 4.9). Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Pradaxa o deben ser administrados con precaución (ver sección 4.5). **Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo** Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico

Tabla 5. Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado.

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

Tabla 6. Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

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

Tabla 7. Episodios de sangrado en los estudios RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP).

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

Tabla 8. Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar.

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

* El cociente de riesgos no se puede estimar dado que no hay ningún episodio en cohorte/tratamiento. La definición de ESMs siguió las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, según lo descrito para RE-COVER y RE-COVER II.

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

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

* El cociente de riesgos no se puede estimar dado que no hubo ningún episodio en ningún tratamiento. La definición de ESMs siguió las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, según lo descrito para RE-COVER y RE-COVER II.

múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se vieron afectados por el ketoconazol con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver sección 4.3). Dronedrona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedrona a la vez, los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136% y 125%), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedrona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces (+114% y 87%), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La semivida terminal y el aclaramiento renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedrona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedrona 2 h después de dabigatrán etexilato, los aumentos en el AUC_{0-∞} de dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedrona está contraindicado. Amiodarona: Al administrar Pradaxa simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (ver secciones 4.2 y 4.4). La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, si reciben dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán incrementaron de media un 53% y un 56%, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4). La dosis debe reducirse a 150 mg de Pradaxa tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, si reciben dabigatrán etexilato y quinidina de forma concomitante (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamil oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamil (ver secciones 4.2 y 4.4). La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamil, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 180% y del AUC en un 150%). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} en un 90% y del AUC en un 70%) o la administración de dosis múltiples de verapamil (aumento de la C_{max} en un 60% y del AUC en un 50%). Por lo tanto, cuando se administra simultáneamente dabigatrán con verapamil se requiere un control clínico exhaustivo (en busca de signos de sangrado y anemia). En pacientes con función renal normal tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, que reciben dabigatrán etexilato y verapamil de forma concomitante, la dosis de Pradaxa debe reducirse a 150 mg tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg. En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamil, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 75 mg diarios (ver secciones 4.2 y 4.4). En pacientes con FANV tratados para la prevención del ictus y la ES y en pacientes con TVP/EP que reciben concomitantemente dabigatrán etexilato y verapamil, debe reducirse la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver sección 4.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamil y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamil 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la C_{max} en un 10% y del AUC en un 20%). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho (ver sección 4.4). Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19% en el AUC y del 15% en la C_{max} sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Ticagrelor: Al administrar una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la C_{max} de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces (+73% y 95%), respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90 mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces (+56% y 46%) para la C_{max} y el AUC, respectivamente. La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces (+49% y 65%), respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces (+27% y 23%), respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga. La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el AUC_{0-∞} y la C_{max} ajustadas de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente pero a partir de resultados *in vitro* se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol: Itraconazol y ciclosporina, los cuales están contraindicados (ver sección 4.3). Se ha encontrado que, *in vitro*, tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibidor sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otros sustratos de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P. En base a estos datos, no se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus. Posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando Pradaxa se administra simultáneamente con posaconazol. **Inductores de la gp-P** Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se debe evitar (ver secciones 4.4 y 5.2). Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5% y 67%, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad. **Otros medicamentos que afectan la gp-P** Los inhibidores de la proteasa, incluyendo ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado, y por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Pradaxa. **Sustrato de la gp-P** Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Pradaxa conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán. Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN) Los ISRS y los ISRSN aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY. **pH gástrico** Pantoprazol: Al administrar Pradaxa conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Pradaxa en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Pradaxa. Ranitidina: la administración de ranitidina conjuntamente con Pradaxa no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Embarazo No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Pradaxa no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Lactancia No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Pradaxa. Fertilidad No hay datos disponibles en humanos. En estudios

hemorragia de un 12% a un 18% y 24%, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4). Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50% en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINES con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia (ver sección 4.4). HBPM: No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pre-tratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pre-tratamiento con enoxaparina. Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán. Interacciones con transportadores Inhibidores de la gp-P El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamil, quinidina, ketoconazol, dronedrona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1). Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol y la dronedrona (ver sección 4.3). No se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus. Se debe tener precaución con inhibidores de leve a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, posaconazol, quinidina, verapamil y ticagrelor) (ver secciones 4.2 y 4.4). Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} del dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección 4.4). El tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato y ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales (ver sección

en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embrionfetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Pradaxa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad** Un total de 10.795 pacientes fueron tratados en 6 ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, con al menos una dosis del medicamento. De ellos, 6.684 fueron tratados con 150 mg ó 220 mg diarios de Pradaxa. En el estudio pivotal para investigar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12.042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De ellos, 6.059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5.983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día. En los dos ensayos con control activo para el tratamiento de la TVP/EP, RE-COVER y RE-COVER II, se incluyeron un total de 2.553 pacientes en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes recibieron dosis de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. Las reacciones adversas para ambos tratamientos, dabigatrán etexilato y warfarina, se cuentan desde la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina después de la interrupción del tratamiento parenteral (únicamente el período de tratamiento oral). Esto incluye todas las reacciones adversas que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Se incluyen todas las reacciones adversas que se produjeron con el tratamiento con warfarina excepto aquellas que se produjeron durante el período de solapamiento entre warfarina y el tratamiento parenteral. En el ensayo de prevención de la TVP/EP con control activo, RE-MEDY, y en el ensayo de prevención de TVP/EP controlado con placebo, RE-SONATE, se trataron un total de 2.114 pacientes. Todos los pacientes recibieron dosis de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. En total, sobre un 9% de los pacientes tratados para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo hasta 42 días), un 22% de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica (tratamiento a largo plazo hasta 3 años), un 14% de los pacientes tratados para TVP/EP y un 15% de los pacientes tratados para la prevención de TVP/EP experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 14% de pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla, un 16,6% en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y de la embolia sistémica y un 14,4% en pacientes tratados para TVP/EP. Además, el sangrado se produjo en un 19,4% de los pacientes en el ensayo RE-MEDY de prevención de TVP/EP y en un 10,5% de los pacientes en el ensayo RE-SONATE de prevención de TVP/EP. Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases de la Clasificación por Órganos y Sistemas, en las tablas 5, 6, 7, 8 y 9 se incluye una descripción a modo de resumen de los sangrados mayores y cualquier sangrado divididos según la indicación. Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es baja, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. **Tabla de reacciones adversas** La Tabla 4 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios de prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, estudio de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular y los estudios de tratamiento de TVP/EP y de prevención de TVP/EP. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica (pTEVp cirugía ortopédica)** **Sangrado** La tabla 5 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el período de tratamiento de prevención del TEV en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis. La definición de la reacción adversa sangrado mayor en los estudios RE-NOVATE y RE-MODEL fue la siguiente: Sangrado mortal. Sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y asociado a un descenso en la hemoglobina ≥ 20 g/l (correspondiente con 1,24 mmol/l) por encima de lo esperado. Sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y que requiere una transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de eritrocitos o sangre total por encima de lo esperado. Sangrado retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal sintomático. Sangrado que requiera el cese del tratamiento. Sangrado que requiera una reintervención. Se requirió una prueba objetiva para un sangrado retroperitoneal (ultrasonidos o escáner de Tomografía Computarizada (TC)) y para un sangrado intracraneal e intraespinal (escáner TC o Resonancia Magnética Nuclear). **Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo** **Sangrado** La tabla 6 muestra los episodios de sangrado divididos en sangrado mayor y cualquier sangrado, en el estudio pivotal para evaluar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. Se definió como sangrado mayor si cumplía uno o más de los siguientes criterios: Sangrado asociado a una reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 20 g/l o que conduce a una transfusión de al menos 2 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos. Sangrado sintomático en un área u órgano críticos: intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intra-articular o sangrado pericardial. Los sangrados mayores se clasificaron como críticos si cumplían uno o más de los siguientes criterios: sangrado mortal, sangrado intracraneal sintomático, reducción de la hemoglobina de cómo mínimo 50 g/l, transfusión de al menos 4 unidades de sangre total o concentrado de eritrocitos, sangrado asociado a hipotensión que requiera el uso de medicamentos inotrópicos por vía intravenosa, sangrado que precise intervención quirúrgica. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día o a 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con warfarina [$p < 0,05$]. Ambas dosis de dabigatrán etexilato tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados mayores significativamente más bajo en comparación con warfarina (cociente de riesgos 0,81 [$p=0,0027$]). Los sujetos aleatorizados a recibir 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrado GI significativamente más alto en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,48 [$p=0,0005$]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años. El beneficio clínico de dabigatrán, en relación con la prevención del ictus y de la embolia sistémica y el riesgo menor de HIC en comparación con warfarina, se conserva a lo largo de todos los subgrupos individuales, p. ej. insuficiencia renal, edad, uso de medicación concomitante como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-IIb/IIIa. Mientras que ciertos subgrupos de pacientes tienen un riesgo más alto de sangrado mayor cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado para dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato. **Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (tratamiento TVP/EP)** La tabla 7 muestra los episodios de sangrado en los estudios pivotes agrupados RE-COVER y RE COVER II para evaluar el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). En los estudios agrupados, las variables principales de seguridad de sangrado mayor, sangrado mayor o clínicamente relevante y cualquier sangrado fueron significativamente menores que con warfarina a un valor nominal alfa del 5%. Los episodios de sangrado para ambos tratamientos se contabilizan desde la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina después de la interrupción del tratamiento parenteral (únicamente el período de tratamiento oral). Esto incluye todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Se incluyen todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina excepto aquellos que se produjeron durante el período de solapamiento entre la warfarina y el tratamiento parenteral. La definición de episodios de sangrado mayores (ESMs) siguió las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Un episodio de sangrado se clasificó como un ESM si cumplía al menos uno de los siguientes criterios: Sangrado mortal Sangrado sintomático en un área u órgano críticos, como por ejemplo intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericardial o intramuscular con síndrome compartimental. Para poder clasificar un sangrado en un área u órgano críticos como un ESM tiene que ir asociado a una presentación clínica sintomática Sangrado que provoque una caída en el nivel de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduzca a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o glóbulos rojos La tabla 8 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-MEDY para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). Algunos episodios de sangrado (ESMs/ESCRs; cualquier sangrado) fueron significativamente más bajos a un valor nominal alfa del 5% en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina. La tabla 9 muestra los episodios de sangrado en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). El índice de la combinación de ESMs/ESCRs y el índice de cualquier sangrado fue significativamente más bajo a un valor nominal alfa del 5% en pacientes que recibieron placebo en comparación con aquellos que recibieron dabigatrán etexilato. **Infrarto de miocardio** **Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular con uno o más factores de riesgo** En el estudio RE-LY, en comparación con warfarina, el índice anual de infarto de miocardio para dabigatrán etexilato aumentó de 0,64% (warfarina) a 0,82% (dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día/0,81% (dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día) (ver sección 5.1). **Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)** En los tres estudios con control activo, se notificó un índice de IM más alto en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina: 0,4% frente a 0,2% en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE-COVER II; 0,8% frente a 0,1% en el ensayo a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio ($p=0,022$). En el estudio RE-SONATE, que comparó dabigatrán etexilato con placebo, el índice de IM fue de 0,1% para pacientes que recibían dabigatrán etexilato y de 0,2% para pacientes que recibían placebo (ver sección 4.4). **Población pediátrica (TVP/EP)** En el ensayo clínico 1160.88, en total 9 pacientes adolescentes (de 12 a <18 años de edad) con diagnóstico de TEV primario recibieron una dosis oral inicial de dabigatrán etexilato de 1,71 ($\pm 10\%$) mg/kg peso corporal. En base a las concentraciones de dabigatrán determinadas mediante la prueba del tiempo de trombina diluida y a la evaluación clínica, la dosis se ajustó a la dosis objetivo de 2,14 ($\pm 10\%$) mg/kg peso corporal de dabigatrán etexilato. Durante el tratamiento, 2 pacientes (22,1%) experimentaron reacciones adversas leves relacionadas (reflujo gastroesofágico/ dolor abdominal, malestar abdominal) y un paciente (11,1%) experimentó una reacción adversa grave no relacionada (TEV recurrente de la pierna) en el período post-tratamiento >3 días después de la interrupción de dabigatrán etexilato. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis** Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia. En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4 y 5.1). Una prueba de TTD calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TTD permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis. Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Pradaxa. No existe ningún antídoto específico para dabigatrán. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. A criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo. Se puede considerar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA), Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los medicamentos de reversión sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación. Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2). **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** Ver ficha técnica completa **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** **Contenido de la cápsula** Ácido tartárico Goma arábica Hipromelosa Dimeticona 350 Talco Hidroxipropilcelulosa Cubierta de la cápsula Carragenina Cloruro de potasio Dióxido de titanio Carmin de indigo (E 132) Amarillo anaranjado (E 110) Hipromelosa Tinta de impresión negra Goma laca (Shellac) Óxido de hierro negro (E 172) Hidróxido de potasio **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** **Blisters y frasco:** 3 años Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse en los 4 meses siguientes. **6.4 Precauciones especiales de conservación** **Blisters:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Frasco:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Envases de cartón que contienen 10 x 1, 30 x 1 ó 60 x 1 cápsulas duras, un envase múltiple que contiene 3 packs de 60 x 1 cápsulas duras (180 cápsulas duras) y un envase múltiple que contiene 2 packs de 50 x 1 cápsulas duras (100 cápsulas duras) en blisters unidosis de aluminio perforados. Además, envases de cartón que contienen 6 tiras de blister (60 x 1) en blisters blancos unidosis de aluminio perforados. Frasco de polipropileno con tapón de rosca conteniendo 60 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de Pradaxa de su blister: Se debe separar un blister individual de la tira de blister a través de la línea perforada. Se debe desprender la lámina posterior y extraer la cápsula. No presione las cápsulas duras a través de la lámina del blister. No desprenda la lámina del blister hasta que la cápsula dura sea necesaria. Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de su frasco: El tapón se abre presionando y girando. Después de extraer la cápsula, el tapón se debe poner de nuevo en el frasco inmediatamente y el frasco se debe cerrar bien. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** • Pradaxa 110 mg: EU/1/08/442/005 - EU/1/08/442/006 - EU/1/08/442/007 - EU/1/08/442/008 - EU/1/08/442/014 - EU/1/08/442/015 - EU/1/08/442/018 • Pradaxa 150 mg: EU/1/08/442/009 - EU/1/08/442/010 - EU/1/08/442/011 - EU/1/08/442/012 - EU/1/08/442/013 - EU/1/08/442/016 - EU/1/08/442/019. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Pradaxa 110 mg - Fecha de la primera autorización: 18 de marzo de 2008 - Fecha de la última renovación: 17 de enero de 2013 - Pradaxa 150 mg - fecha de la primera autorización: 01 de agosto de 2011 - Fecha de la última renovación: 17 de enero de 2013. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 28 de enero de 2016. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. PVP IVA: Pradaxa 110 mg/10 cápsulas duras 15,14 €; PVP IVA: Pradaxa 110 mg/30 cápsulas duras 45,43 €; PVP IVA: Pradaxa 110 mg/60 cápsulas duras 90,86 €. PVP IVA: Pradaxa 150mg/60 cápsulas duras 90,86 €. Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida. *Cupón Precinto Diferenciado (con Visado de Inspección)

La indicación de tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos, no está reembolsada por el SNS.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Praxbind 2,5 g/50 ml solución inyectable y para perfusión **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 50 mg de idarucizumab. Cada vial contiene 2,5 g de idarucizumab en 50 ml. Idarucizumab se produce mediante la tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. **Excipientes con efecto conocido** Cada vial de 50 ml contiene 2 g de sorbitol y 25 mg de sodio (ver sección 4.4). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable y para perfusión Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente amarilla. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Praxbind es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en pacientes adultos tratados con Pradaxa (dabigatrán etexilato) cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes: Para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes. En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas. **4.2 Posología y forma de administración** Limitado únicamente a uso hospitalario. **Posología** La dosis recomendada de Praxbind es de 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). En un subconjunto de pacientes, se ha producido la recurrencia de concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre y la prolongación concomitante de las pruebas de coagulación hasta 24 horas después de la administración de idarucizumab (ver sección 5.1). Se puede considerar la administración de una segunda dosis de 5 g de Praxbind en las siguientes situaciones: recurrencia de sangrado clínicamente relevante junto con tiempos de coagulación prolongados, o si un posible nuevo sangrado fuese potencialmente mortal y se observa la prolongación de los tiempos de coagulación, o los pacientes necesitan una segunda intervención quirúrgica de urgencia o procedimiento urgente y presentan prolongación de los tiempos de coagulación. Los principales parámetros de la coagulación son el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPA), el tiempo de trombina diluido (TTd) o el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) (ver sección 5.1). No se ha investigado una dosis máxima diaria. **Reinicio del tratamiento antitrombótico** El tratamiento con Pradaxa (dabigatrán etexilato) puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind, siempre y cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y se haya alcanzado una hemostasia adecuada. Tras la administración de Praxbind, es posible iniciar otro tratamiento antitrombótico (por ejemplo, con heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, siempre y cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y se haya alcanzado una hemostasia adecuada. La ausencia de tratamiento antitrombótico expone a los pacientes al riesgo trombotico derivado de su enfermedad o afección subyacentes. **Insuficiencia renal** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no influyó en el efecto de reversión de idarucizumab. **Insuficiencia hepática** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). **Pacientes de edad avanzada** No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada de 65 años de edad o mayores (ver sección 5.2). **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Praxbind en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración** Vía intravenosa. Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) se administra por vía intravenosa en dos perfusiones consecutivas de entre 5 y 10 minutos cada una o en una inyección rápida (bolo). Para consultar instrucciones adicionales sobre el uso y la manipulación, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones** Ninguna. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Idarucizumab se une de forma específica a dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. No revierte los efectos de otros anticoagulantes (ver sección 5.1). El tratamiento con Praxbind se puede utilizar en combinación con otras medidas estándar de soporte, si se considera que estas son médicamente apropiadas. **Hipersensibilidad** El riesgo de utilizar Praxbind en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacción anafilactoide) a idarucizumab o a alguno de los excipientes se debe valorar cuidadosamente frente al beneficio potencial de este tratamiento de urgencia. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, la administración de Praxbind se debe suspender de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado. **Intolerancia hereditaria a la fructosa** La dosis recomendada de Praxbind contiene 4 g de sorbitol como excipiente. En pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado a casos de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, aumento del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con fracaso de la función excretora y sintética y muerte. Por tanto, en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo de administrar tratamiento con Praxbind se debe valorar frente al beneficio potencial de este tratamiento de urgencia. Si se administra Praxbind en estos pacientes, se requiere intensificar la asistencia médica durante la exposición a Praxbind y dentro de las 24 horas tras la exposición al mismo. **Acontecimientos tromboembólicos** Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con dabigatrán presentan enfermedades subyacentes que les predisponen a los acontecimientos tromboembólicos. La reversión del tratamiento con dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombotico derivado de su enfermedad o afección subyacentes. Para reducir este riesgo, se debe considerar la reanudación del tratamiento anticoagulante tan pronto como sea médicamente apropiado (ver sección 4.2). **Análisis de proteínas en orina** Praxbind provoca proteinuria transitoria como reacción fisiológica a la llegada de una concentración elevada de proteínas a nivel renal tras la aplicación rápida (bolo) o a corto plazo de 5 g de idarucizumab por vía intravenosa (ver sección 5.2). La proteinuria transitoria no es indicativa de daño renal, lo que se debe tener en cuenta en los análisis de orina. **Contenido en sodio** Este medicamento contiene 2,2 mmol (o 50 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios formales de interacciones con Praxbind y otros medicamentos. De acuerdo a las propiedades farmacocinéticas y a la alta especificidad de la unión a dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos. Las investigaciones preclínicas con idarucizumab han demostrado que no se producen interacciones con: expansores de volumen, concentrados de factores de coagulación, tales como concentrados de complejo de protrombina (CCP, por ejemplo, factor 3 y factor 4), CCP activado (CCPa) y factor recombinante VIIa.. otros anticoagulantes (por ejemplo, inhibidores de la trombina distintos a dabigatrán, inhibidores del factor Xa incluida la heparina de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina K o heparina). Por tanto, idarucizumab no revertirá los efectos de otros anticoagulantes. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** No hay datos relativos al uso de Praxbind en mujeres embarazadas. Dada la naturaleza y el uso clínico previsto del medicamento, no se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni el desarrollo. Praxbind se puede utilizar durante el embarazo si los beneficios clínicos esperados superan los riesgos potenciales. **Lactancia** Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche materna. **Fertilidad** No hay datos relativos al efecto de Praxbind sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No procede. **4.8 Reacciones adversas** Se ha evaluado la seguridad de Praxbind en 224 individuos sanos, así como en 123 pacientes en un ensayo de fase III en curso que habían presentado una hemorragia no controlada o necesitado una intervención quirúrgica o procedimiento de urgencia y que estaban en tratamiento con Pradaxa (dabigatrán etexilato). No se han identificado reacciones adversas. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el **Apéndice V**. **4.9 Sobredosis** No existe experiencia clínica con sobredosis de Praxbind. La dosis única más alta de Praxbind estudiada en individuos sanos fue de 8 g. No se han identificado señales de seguridad en este grupo. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** acetato de sodio trihidrato ácido acético sorbitol polisorbato 20 agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **6.3 Período de validez** 30 meses. Tras la apertura del vial, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de idarucizumab durante 1 hora a temperatura ambiente. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente después de abrirlo. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Antes de su uso, el vial puede mantenerse a temperatura ambiente (25 °C) durante hasta 48 horas, si se conserva en el embalaje original para protegerlo de la luz, o durante 6 horas, si está expuesto a la luz. Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** 50 ml de solución en un vial de vidrio (vidrio tipo I), con un tapón de goma butílica, una cápsula de aluminio y una etiqueta con un colgador integrado. Tamaño del envase de 2 viales. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Antes de su administración, los medicamentos parenterales como Praxbind se deben someter a una inspección visual para ver si presentan partículas o decoloración. Praxbind no se debe mezclar con otros medicamentos. Para la administración de Praxbind se puede utilizar una vía intravenosa preexistente. Dicha vía debe aclararse con una solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) antes y al final de la perfusión. No se debe administrar ninguna otra perfusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso. Praxbind es para un solo uso y no contiene conservantes (ver sección 6.3). No se han observado incompatibilidades entre Praxbind y equipos de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno o poliuretano, ni tampoco con jeringas de polipropileno. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/15/1056/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 20 de noviembre de 2015 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** No aplica **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. PVPIVA: 3.178,15 €La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Anticoagulaci

Haz posible que tus pacientes
se sientan más tranquilos **que nunca**

Pradaxa[®]
dabigatrán etexilato

Pradaxa[®], **superior reducción*** del riesgo de incidencia de **ictus isquémico** y **hemorragia intracraneal** en el estudio RE-LY¹⁻²

Pradaxa[®], **superior reducción*** del riesgo de **muerte** por cualquier causa en **Práctica Clínica Real. Estudio observacional Medicare**³

Praxbind[®]
idarucizumab

Único ACOD con agente de reversión disponible:^{4,5}

- ✓ Efecto inmediato
- ✓ Efecto sostenido
- ✓ Efecto completo

Efecto en **3-4 minutos**⁴⁻⁶



Para más información visita: www.anticoagulante.es/agente_reversion

La presentación de dabigatrán 75 mg no está autorizada en Europa para la indicación en FANV. *vs. warfarina bien controlada.

Referencias: 1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51; 2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-6; 3. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015;131(2):157-64; 4. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373(6):511-20; 5. Ficha técnica de Praxbind[®]; 6. Ficha técnica de Pradaxa[®].