LUMIX®

Dabigatrán ETEXILATO

Venta Bajo Receta Cápsulas

Industria Paraguaya V.A.: Oral

LUMIX® 75

FORMULA:

Cada cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato.....................................................................................................................75 mg.

Excipientes.....................................................................................................................................c.s.p.

LUMIX® 110

FORMULA:

Cada cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato...................................................................................................................110 mg.

Excipientes.....................................................................................................................................c.s.p

LUMIX® 150

FORMULA:

Cada cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato...................................................................................................................150 mg.

Excipientes.....................................................................................................................................c.s.p..

ACCION TERAPEUTICA:

Antitrombótico.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS DE FARMACOCINÉTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Antitrombóticos, inhibidores directos de trombina, código ATC: B01AE07.

El Dabigatrán Etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el Dabigatrán Etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en Dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El Dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos

En estudios in vivo y ex vivo llevados a cabo en animales se ha demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del Dabigatrán tras la administración intravenosa y del Dabigatrán Etexilato tras la administración oral en diversos modelos animales de trombosis.

En base a los estudios de fase II, existe una clara relación entre la concentración de Dabigatrán en plasma y el grado del efecto anticoagulante. Dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada proporciona una estimación de la concentración plasmática de Dabigatrán que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de Dabigatrán esperadas.

El TCE puede proporcionar una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

El TTPa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con Dabigatrán. Sin embargo, la prueba del TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de Dabigatrán. Valores altos del TTPa deben interpretarse con precaución.

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de Dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de Dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

La media geométrica de la concentración máxima de Dabigatrán en plasma en estado estacionario, determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 150 mg de Dabigatrán Etexilato dos veces al día, fue 175 ng/mL, con un rango de 117-275 ng/mL (rango entre los percentiles 25 y 75).

La media geométrica de la concentración mínima de Dabigatrán, determinada en el punto mínimo por la mañana, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de Dabigatrán de la tarde), fue de media 91,0 ng/mL, con un rango de 61,0-143 ng/mL (rango entre los percentiles 25 y 75).

Para pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados para la prevención del ictus y de la ES con 150 mg de Dabigatrán Etexilato dos veces al día:

• El percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de Dabigatrán determinado en el valle (10-16 horas después de la última toma) fue de aproximadamente 200 ng/mL,

• Un TCE en el valle (10-16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 3 veces el límite superior de la normalidad, refleja el percentil 90 del observado de una prolongación del TEC de 103 segundos,

• Un ratio de TTPa superior a 2 veces el límite superior de la normalidad (una prolongación del TTPa de aproximadamente 80 segundos), en el valle (10-16 horas después de la última toma), refleja el percentil 90 de las observaciones.

Farmacocinética: Tras la administración oral, el Dabigatrán Etexilato se transforma rápida y completamente en Dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco Dabigatrán Etexilato para liberar el principio activo Dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas, constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de Dabigatrán tras la administración oral de Dabigatrán Etexilato fue del 6,5%, aproximadamente.

Tras la administración oral de Dabigatrán Etexilato en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de Dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la Cmáx. entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

Absorción: En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria del Dabigatrán Etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, con un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la gastroparesia GI y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación oral del medicamento. Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de Dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración el medicamento.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del Dabigatrán Etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75% en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento HPMC de la cápsula. Por consiguiente, la integridad de las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad de Dabigatrán Etexilato. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos (p. ej. Espolvoreados sobre la comida o en bebidas).

Distribución: Se observó una baja unión de Dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34%-35%). El volumen de distribución de Dabigatrán de 60-70 L superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada.

La Cmáx. y el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de Dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis.

Biotransformación: El metabolismo y la excreción de Dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de Dabigatrán marcado radiactivamente en varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de Dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85%). La eliminación por vía fecal constituyó el 6% de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88%-94% de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

El Dabigatrán se conjuga y forma acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido y cada uno constituye menos del 10% del Dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El Dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 mL/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: En estudios de fase I, la exposición (AUC) a Dabigatrán tras la administración oral de Dabigatrán Etexilato es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada , aclaramiento de creatinina (ACr entre 30-50 mL/min) que en los que no padecen insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal grave (ACr 10-30 mL/min), la exposición (AUC) a Dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal.

Se investigó el aclaramiento de Dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 mL/min, con una duración de 4 horas y un flujo sanguíneo de 200 mL/min o 350-390 mL/min. Esto resultó en una eliminación del 50% al 60% de las concentraciones de Dabigatrán, respectivamente. La cantidad de fármaco eliminado mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo sanguineo de 300 mL/min. La actividad anticoagulante de Dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD (farmacocinética/farmacodinámica) no se vió afectada por el procedimiento.

El ACr mediano en RE-LY fue de 68,4 mL/min. Casi la mitad (45,8%) de los pacientes RE-LY tuvieron un ACr > 50-< 80 mL/min. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30-50 mL/min) tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas pre y post-administración de Dabigatrán 2,29 veces y 1,81 veces mayores, respectivamente, en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal (ACr >80 mL/min).

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I efectuados en pacientes de edad avanzada mostraron un incremento del 40% al 60% de la AUC y de más del 25% de la Cmáx. En comparación con sujetos jóvenes.

En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición a Dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31% superior para sujetos > 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22% inferior en sujetos < 65 años, en comparación con sujetos entre 65 y 75 años (ver Posología y Precauciones y Advertencias).

Insuficiencia hepática: No se apreció ningún cambio en la exposición a Dabigatrán en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles. (ver Posología y Precauciones y Advertencias).

Peso corporal: Las concentaciones mínimas de Dabigatrán fueron un 20% inferiores en pacientes con un peso corporal > 100 kg en comparación con 50-100 kg. La mayoría (80,8%) de los sujetos estuvo en la categoría > 50 kg y < 100 kg, sin haberse detectado ninguna diferencia clara . (ver Posología y Precauciones y Advertencias). Los datos clínicos disponibles en pacientes < 50 kg son limitados.

Sexo: En pacientes con fibrilación auricular, las mujeres tuvieron de media unas concentraciones mínimas y post-dosificación un 30% mayores. No se requiere ajuste de dosis.

Origen étnico: En lo referente a la farmacocinética y la farmacodinamia de Dabigatrán, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente significativas entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Interacciones farmacocinéticas: El profármaco Dabigatrán Etexilato, pero no así el Dabigatrán, es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Por consiguiente, se ha investigado el uso concomitante de inhibidores del transportador de la gp-P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina, dronedarona, ticagrelor y ketoconazol) e inductores (rifampicina).

Los estudios de interacción in vitro no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Ello se ha confirmado mediante estudios in vivo efectuados en voluntarios sanos, quienes no mostraron interacción alguna entre este tratamiento y los siguientes principios activos: Atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo.

La evidencia clínica de la eficacia de Dabigatrán Etexilato deriva del estudio RE-LY (Evaluación Randomizada del tratamiento anticoagulante a largo plazo), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con grupos paralelos de dos dosis ciegas de Dabigatrán Etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ictus y ES de moderado a alto. El objetivo principal de este estudio fue determinar si el Dabigatrán Etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración combinado de ictus y ES. También se analizó la superioridad estadística.

En el estudio RE-LY, un total de 18.133 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años y un índice CHADS2 medio de 2,1. La población de pacientes fue un 64% de hombres, un 70% de caucásicos y un 16% de asiáticos. Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 64,4% (mediana de TTR 67%). El estudio RE-LY demostró que el Dabigatrán Etexilato, a una dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de HIC, sangrado total y sangrado mayor. La dosis de 150 mg dos veces al día reduce significativamente el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico, muerte vascular, HIC y sangrado total en comparación con warfarina. Los índices de sangrados mayores con esta dosis fueron comparables a los de warfarina. Los índices de infarto de miocardio fueron ligeramente superiores con Dabigatrán Etexilato 110 mg administrados dos veces al día y 150 mg administrados dos veces al día en comparación con warfarina (cociente de riesgos 1,29; p=0,0929 y cociente de riesgos 1,27; p=0,1240, respectivamente). Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para Dabigatrán en comparación con warfarina disminuyeron.

Las siguientes tablas muestran los detalles de los resultados clave en la población global.

Para el criterio principal de valoración, ictus y ES, no se identificaron subgrupos (p. ej. edad, peso, sexo, función renal, raza, etc.) con un cociente de riesgos diferente en comparación con la warfarina.

Cociente de riesgos y IC 95% para ictus/ES por subgrupos

Para el sangrado mayor, principal criterio de valoración de seguridad, hubo una interacción del efecto del tratamiento y la edad. El riesgo relativo de sangrado con Dabigatrán en comparación con warfarina aumentó con la edad. El riesgo relativo fue superior en pacientes ≥ 75 años. El uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de episodios de sangrado mayor con ambos, Dabigatrán Etexilato y warfarina. No hubo ninguna interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice CHADS2

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Dabigatrán en todos los subgrupos de población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos en la indicación autorizada.

Origen étnico: No se han observado diferencias étnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Ensayos clínicos para la prevención de tromboembolismo en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

Un ensayo clínico de fase II estudió Dabigatrán Etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomáticas/asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con Dabigatrán Etexilato que con warfarina.

En los pacientes recientemente post-operados, los sangrados mayores se manifestaron principalmente en forma de derrames pericárdicos hemorrágicos, especialmente en pacientes que iniciaron el tratamiento con Dabigatrán Etexilato de forma temprana (esto es, el Día 3) después de la cirugía de sustitución de una válvula cardíaca. (ver Contraindicaciones)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Se utiliza para impedir la formación de coágulos de sangre en las venas de los adultos sometidos a una operación para la implantación de una prótesis de cadera o rodilla. Se utiliza también para prevenir el ictus y la formación de coágulos en los adultos que presentan una anomalía del ritmo cardiaco denominada «fibrilación auricular no valvular» y que se consideran en riesgo de sufrir un ictus.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

• Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 mL/min) (ver Posología).

• Hemorragia activa clínicamente significativa.

• Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor.

Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

• Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. Heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde LUMIX® o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

• Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.

• Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona .

• Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

La dosis recomendada de LUMIX® es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Para los siguientes dos grupos, la dosis diaria recomendada de LUMIX® 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 LUMIX® 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

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.

• Pacientes de edad avanzada (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

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 Precauciones y Advertencias)

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 LUMIX® 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). En pacientes tratados con LUMIX® también 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 con determinadas medicaciones concomitantes).(ver Advertencias y Precauciones, Contra-indicaciones y Propiedades Farmacocinéticas).

• Pacientes con riesgo de hemorragia (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver secciones Advertencias y Precauciones, Interacciones, Propiedades Farmacodinámicas y Propiedades Farmacocinéticas) 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 Propiedades Farmacodinámicas) puede ayudar a identificar a 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 grave.

Evaluación de la función renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular):

En todos los pacientes:

• Antes de iniciar el tratamiento con LUMIX® 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 Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas). LUMIX® 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 LUMIX®, 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 Dabigatrán Etexilato, fue el método de Cockgroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

• Para la creatinina en μmol/L:

1,23 × (140-edad [años]) × peso [kg] (× 0,85 si es mujer)

creatinina sérica [μmol/l]

• Para la creatinina en mg/dL:

(140-edad [años]) × peso [kg] (× 0,85 si es mujer)

72 × creatinina sérica [mg/dl]

Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con Dabigatrán Etexilato.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

El tratamiento con Dabigatrán Etexilato en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 mL/min) está contraindicado. (ver Contraindicaciones)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50-<80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-< 50 mL/min) la dosis recomendada de Dabigatrán Etexilato 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 Dabigatrán Etexilato a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Uso concomitante de Dabigatrán Etexilato con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (Prevención del ictus en fibrilación auricular): No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con amiodarona o quinidina (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacocinéticas e Interacciones).

Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones Propiedades farmacocinéticas).

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 Advertencias y Precauciones e Interacciones).

En esta situación, Dabigatrán Etexilato y verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso (Prevención del ictus en fibrilación auricular): En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver Propiedades Farmacocinéticas) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con peso corporal < 50 kg (ver Advertencias y Precauciones).

Sexo (Prevención del ictus en fibrilación auricular):

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron del estudio que investigaba la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Dabigatrán Etexilato en esta población (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones). Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algun impacto en la supervivencia (ver Contraindicaciones).

Cambio del tratamiento (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Tratamiento con Dabigatrán Etexilato 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 Interacciones).

Anticoagulantes parenterales a LUMIX®

Dabigatrán Etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)) (ver Interacciones).

Tratamiento con Dabigatrán Etexilato a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma:

• ACr ≥ 50 mL/min, iniciar AVK 3 días antes de suspender Dabigatrán Etexilato

• ACr ≥ 30-< 50 mL/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender Dabigatrán Etexilato

Puesto que Dabigatrán Etexilato puede contribuir a un INR elevado, no se debe realizar la prueba del INR hasta que haga como mínimo 2 días que se ha suspendido Dabigatrán Etexilato

AVK a Dabigatrán Etexilato.

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)

Los pacientes pueden continuar con Dabigatrán Etexilato mientras están siendo cardiovertidos.

Población pediátrica (Prevención del ictus en fibrilación auricular) Dabigatrán Etexilato no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular no valvular.

Dosis olvidada (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

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 (Prevención del ictus en fibrilación auricular)

Las cápsulas de Dabigatrán Etexilato deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 16,5% en pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica. 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.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas identificadas del programa de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100), raras (> 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sangrado: La siguiente tabla 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 intraarticular 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 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 0,80 [p=0,0026]). 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 1,47 [p=0,0008]). Este efecto se observó principalmente en pacientes > 75 años.

El beneficio clínico de Dabigatrán, en relación con la prevención del ictus y de la embolia sistémica y el riesgo menor de HIC en comparación con warfarina, se preserva a lo largo de todos los subgrupos individuales, p. ej. Insuficiencia renal, edad, uso de medicación concomitante como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que ciertos subgrupos de pacientes tienen un riesgo más alto de sangrado mayor cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado para Dabigatrán se debe al sangrado GI, típicamente observado en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con Dabigatrán Etexilato. (ver Propiedades Farmacodinámicas)

Infarto de miocardio

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).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Insuficiencia hepática

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 LSN (límite superior de normalidad) se excluyeron del estudio que investigaba la prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a fibrilación auricular. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Dabigatrán 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 (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-P (p. ej. Amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos de Dabigatrán más altos.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a Dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un riesgo mayor de sangrado.

En un estudio sobre la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, 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 Posología). Se puede considerar la administración de IBP (Inhibidores de la bomba de protones) para prevenir el sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede aumentar en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs).

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 Interacciones)

La siguiente tabla resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver Interacciones) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. LUMIX® únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

En general, LUMIX® 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 LUMIX® 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 tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución.

La siguiente Tabla muestra los límites de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia.

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben discontinuar el tratamiento con LUMIX® (ver Contraindicaciones).

En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver Sobredosis).

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con LUMIX® o deben ser administrados con precaución.

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo si el paciente presenta un TTd, TCE (tiempo de coagulación de ecarina) o TTPa que no excede el LSN, de acuerdo con el intervalo de referencia local.

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de Dabigatrán, y se deben evitar.

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 discontinuación temporal de Dabigatrán Etexilato.

Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El aclaramiento de Dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver Propiedades Farmacocinéticas). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Fase preoperatoria: La tabla resume las pautas de discontinuación antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Si es necesaria una intervención aguda, se debe discontinuar 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 Posología)

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.

Pacientes post-quirúrgicos con mayor riesgo de sangrado

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 Precauciones y Advertencias). Reanudar el tratamiento cuando se alcance una hemostasia completa.

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.

Infarto de miocardio: En el estudio de fase III RE-LY (ver Propiedades Farmacodinámicas), 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.

Colorantes: Las cápsulas duras de LUMIX® contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas

INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

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 Dabigatrán Etexilato: 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 y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona.

De los datos limitados obtenidos en el estudio de fase III RELY en pacientes con fibrilación auricular, (ver Contraindicaciones) 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.

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver Contraindicaciones).

De los datos obtenidos en el estudio de fase III RE-LY en pacientes con fibrilación auricular (ver Propiedades Farmacodinámicas) se observó que el uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de hemorragia grave con ambos, Dabigatrán Etexilato y warfarina (ver Precauciones y Advertencias).

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 AUCτ,ss y la Cmax,ss de Dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de Dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monotratamientos. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la AUCτ,ss y la Cmax,ss de Dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40%.

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 logísticos, la coadministración de AAS y de 150 mg de Dabigatrán Etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12% a un 18% y 24%, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver Precauciones y Advertencias).

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 Precauciones y Advertencias).

HBPM: No se ha investigado especificamente 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 pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con Dabigatrán Etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con 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, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, 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 Posología, Precauciones y Advertencias, y Propiedades Farmacodinámicas).

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: El ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol, el tacrolimus y la dronedarona. Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. Amiodarona, quinidina, verapamilo y ticagrelor). (ver Posología y Precauciones y Advertencias).

Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC0-∞ y la Cmax 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 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. El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver Contraindicaciones).

Dronedarona: Al administrar Dabigatrán Etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del AUC0-∞ y la Cmax de Dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136% y 125%), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona 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 dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2 hs después

de Dabigatrán Etexilato, los aumentos en el AUC0-∞ de Dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedarona está contraindicado.

Amiodarona: Al administrar Dabigatrán Etexilato 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 Cmax 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. 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 AUCτ,ss y la Cmax,ss del Dabigatrán incrementaron de media un 53% y un 56%, respectivamente, con quinidina concomitante (ver Posología y Precauciones y Advertencias). 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.

Verapamilo: Al administrar Dabigatrán Etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la Cmax y el AUC de Dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver Posología y Precauciones y Advertencias) .

La mayor elevación en la exposición a Dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de Dabigatrán Etexilato (aumento de la Cmax 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 Cmax en un 90% y del AUC en un 70%) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la Cmax en un 60% y del AUC en un 50%).

En pacientes que reciben concomitantemente Dabigatrán Etexilato y verapamilo, debe reducirse la dosis de Dabigatrán Etexilato a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver Posología).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el Dabigatrán Etexilato se combina con verapamilo 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 verapamilo 2 horas después de Dabigatrán Etexilato (aumento de la Cmax en un 10% y del AUC en un 20%). La completa absorción de Dabigatrán tras 2 horas explica este hecho (ver Precauciones y Advertencias).

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultánemante con Dabigatrán Etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19% en el AUC y del 15% en la Cmax 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 Cmax 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 Cmax y el AUC, respectivamente.

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, tacrolimus y ciclosporina, los cuales están contraindicados (ver Contraindicaciones).

No se dispone de resultados de ensayos clínicos o in vitro para posaconazol, el cual no se recomienda para tratamiento concomitante con Dabigatrán Etexilato.

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 deben evitar.

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 Dabigatrán Etexilato.

Sustrato de la gp-P

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Dabigatrán Etexilato 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 (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs): Los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY.

pH gástrico

Pantoprazol: Al administrar Dabigatrán Etexilato conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de la concentración plasmática/tiempo de Dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Dabigatrán Etexilato en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Dabigatrán Etexilato.

Ranitidina: La administración de ranitidina conjuntamente con Dabigatrán Etexilato no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de Dabigatrán.

SOBREDOSIFICACION:

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 Advertencias y Precauciones). 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 Propiedades Farmacodinámicas), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. Diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Dabigatrán Etexilato. 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 Propiedades Farmacocinéticas).

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

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 Se desconoce el riesgo en seres humanos. LUMIX ® 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 LUMIX ®.

Fertilidad: No hay datos disponibles en humanos. En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30 °C.

PRESENTACIONES:

LUMIX® 75: Caja conteniendo 14/28 cápsulas.

LUMIX® 110: Caja conteniendo 14/28 cápsulas.

LUMIX® 150: Caja conteniendo 10/30 cápsulas.

Estos medicamentos deberán ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS