

GUÍA DE PRESCRIPCIÓN DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

PRADAXA® (dabigatrán etexilato)

Esta guía de prescripción no sustituye a la Ficha Técnica de Pradaxa® (dabigatrán etexilato).
Por favor lean conjuntamente ambos documentos

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de
Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Abril 2020.

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Índice

- Forma de administración de dabigatrán
- 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 (ppTEV)
 - Posología
 - Reducción de dosis en poblaciones especiales
 - Cambio de tratamiento de otros anticoagulantes a Pradaxa® y viceversa
- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, 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 (TVP/EP)

- Posología
- Reducción de dosis en poblaciones especiales
- Cambio de tratamiento de otros anticoagulantes a Pradaxa® y viceversa
- Recomendaciones de evaluación de la función renal en todos los pacientes
- Situaciones clínicas en las que está contraindicado dabigatrán
- Poblaciones con mayor riesgo de sangrado
- Procedimientos quirúrgicos o invasivos
- Anestesia espinal/epidural o punción lumbar
- Uso de las pruebas de coagulación
- Manejo clínico de los casos de sobredosis
- Manejo clínico de las complicaciones hemorrágicas
- Notificación de sospechas de reacciones adversas
- Tarjeta de Información al paciente

Forma de administración de dabigatrán

Pradaxa® se administra por vía oral.

- Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos, y se deben tragar enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.
- Debe indicarse a los pacientes que no abran, mastiquen o vacíen los pellets de la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar.

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 (ppTEV)

POSOLOGÍA

Dosis diaria recomendada:
2 cápsulas de 110 mg una vez al día.

Pradaxa® **220** mg
Una vez al día

Tabla 1:

	Inicio del tratamiento el día de la intervención quirúrgica 1-4 horas después de la finalización de la intervención	Inicio de la dosis de mantenimiento el primer día después de la intervención quirúrgica	Duración de la dosis de mantenimiento
Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada	Una única cápsula de 110 mg de Pradaxa®	220 mg de Pradaxa® una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg	10 días
Pacientes tras una artroplastia de cadera programada			28-35 días

Tenga en cuenta que: Si la hemostasia en la fase post-operatoria no está asegurada, se debe retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 220 mg una vez al día.

REDUCCIÓN DE LA DOSIS

Dosis reducida para poblaciones especiales:
2 cápsulas de 75 mg una vez al día.

Pradaxa® **150 mg**
Una vez al día

Tabla 2:

	Inicio del tratamiento el día de la intervención quirúrgica 1-4 horas después de la finalización de la intervención	Inicio de la dosis de mantenimiento el primer día después de la intervención quirúrgica	Duración de la dosis de mantenimiento
Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min)	Una única cápsula de 75 mg de Pradaxa®	150 mg de Pradaxa® una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 75 mg	10 días (artroplastia de rodilla) o 28-35 días (artroplastia de cadera)
Pacientes que reciben verapamilo* , amiodarona o quinidina de forma concomitante			
Pacientes de 75 años de edad o mayores			

* En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis a 75 mg diarios.

CAMBIO DE TRATAMIENTO

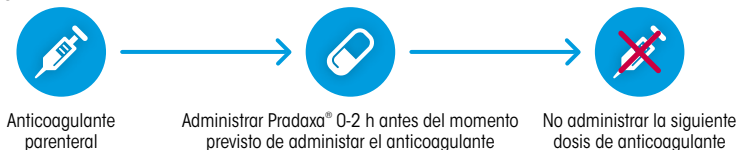
Pradaxa® ► Anticoagulante parenteral

Esperar 24 horas después de haber administrado la última dosis de dabigatrán etexilato antes de administrar un anticoagulante parenteral.



Anticoagulante parenteral ► Pradaxa®

- Anticoagulante parenteral administrado de manera continua: iniciar dabigatrán en el momento de la interrupción del anticoagulante parenteral (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)).
- Anticoagulante parenteral administrado en una pauta posológica fija: suspender el anticoagulante parenteral e iniciar dabigatrán etexilato de 0 a 2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral.



Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 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 (TVP/EP)

POSOLÓGÍA

Dosis diaria recomendada:

Pradaxa® **150** mg
Dos veces al día

Tabla 3:

Indicación	Recomendación posológica	Duración del uso
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)	300 mg de Pradaxa® administrados en una 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)	300 mg de Pradaxa® administrados en una 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. 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 EP.



Tratamiento con anticoagulante parenteral



Discontinuar después de al menos 5 días



Administrar Pradaxa®

REDUCCIÓN DE LA DOSIS

Dosis reducida para poblaciones especiales:

Pradaxa® **110 mg**
Dos veces al día

Tabla 4:

Reducción recomendada de la dosis	Recomendación posológica
Pacientes de 80 años de edad o mayores	Dosis diaria de 220 mg de Pradaxa® administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día
Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante	
Se debe considerar la reducción de la dosis	Recomendación posológica
Pacientes entre 75-80 años	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 con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min)	
Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico	
Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia	

CAMBIO DE TRATAMIENTO

Anticoagulantes parenterales

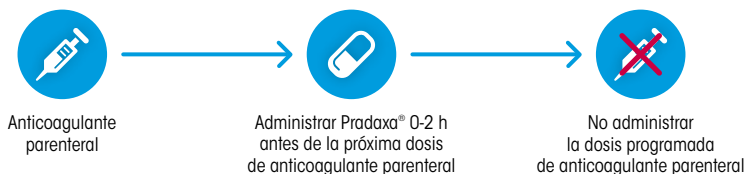
Pradaxa® ► Anticoagulante parenteral

Esperar 12 horas después de haber administrado la última dosis de Pradaxa® antes de administrar un anticoagulante parenteral.



Anticoagulante parenteral ► Pradaxa®

- Anticoagulante parenteral administrado de manera continua: iniciar dabigatrán en el momento de la interrupción del anticoagulante parenteral (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)).
- Anticoagulante parenteral administrado en una pauta posológica fija: suspender el anticoagulante parenteral e iniciar dabigatrán etexilato de 0 a 2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral.

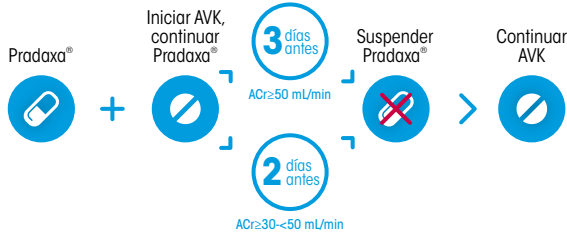


Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Pradaxa® ► AVK

Debe ajustarse el tiempo de inicio del AVK en función del ACr de la siguiente forma:

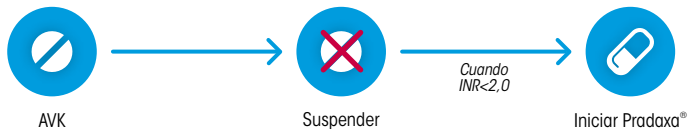
- ACr \geq 50 ml/min, iniciar AVK 3 días antes de suspender Pradaxa®.
- ACr \geq 30- < 50 ml/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender Pradaxa®.



Puesto que Pradaxa® puede aumentar el INR, este 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 ► Pradaxa®

Suspender el AVK y administrar dabigatrán etexilato cuando el INR sea < 2,0.



Cardioversión

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica pueden continuar con Pradaxa® mientras están siendo cardiovertidos.

Ablación con catéter de la fibrilación auricular

Puede realizarse la ablación con catéter en pacientes que estén recibiendo tratamiento con Pradaxa® 150 mg dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con Pradaxa®. No se dispone de datos sobre el tratamiento con Pradaxa® 110 mg dos veces al día.

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con colocación de endoprótesis vascular se pueden tratar con Pradaxa® en combinación con antiagregantes plaquetarios tras alcanzar la hemostasia.

Recomendaciones de evaluación de la función renal en todos los pacientes

La función renal se evaluará en todos los pacientes y especialmente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años, ya que en este grupo de edad puede ser frecuente la insuficiencia renal):

Tabla 5:

Antes del inicio del tratamiento con Pradaxa®	Durante el tratamiento con Pradaxa®
Evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr) con el método Cockcroft-Gault* con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min)	Evaluar la función renal cuando se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos)

* Fórmula de Cockcroft Gault:

Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140-\text{edad (años)}) \times \text{peso (kg)} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Para la creatinina en µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140-\text{edad (años)}) \times \text{peso (kg)} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{\text{creatinina sérica (µmol/l)}}$$

Situaciones clínicas en las que está contraindicado dabigatrán

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min).
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia del paciente.
- 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
- Tratamientos concomitantes con cualquier otro agente anticoagulante, p. ej.:
 - heparina no fraccionada (HNF)
 - heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.)
 - derivados de la heparina (fondaparinux, etc.)
 - anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina, rivaroxaban, apixaban, etc.)
 excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante, cuando la HNF se administra a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando la HNF se administra durante la ablación con catéter para fibrilación auricular.
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir.
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Poblaciones con mayor riesgo de sangrado

Se recomienda llevar a cabo una estrecha monitorización con búsqueda de signos y síntomas de sangrado o anemia de los pacientes que presenten riesgo elevado de hemorragia (ver tabla 6), especialmente si se combinan factores de riesgo.

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.

Si lo estima necesario, ajuste la dosis de dabigatrán etexilato. Una prueba de coagulación puede ayudarle a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causada por una exposición excesiva a dabigatrán etexilato.

Si aparece una hemorragia clínicamente relevante, interrumpa el tratamiento.

Para situaciones de hemorragias potencialmente mortales o no controladas, cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind®, idarucizumab).

Tabla 6: Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia*

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos
<ul style="list-style-type: none">• Edad \geq 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán
<p>Principales:</p> <ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal moderada (30- 50 ml/min ACr)¹• Medicación concomitante con inhibidores potentes de la gp-P¹ (ver sección "Situaciones clínicas en las que está contraindicado dabigatrán")• Medicación concomitante con inhibidores moderados de la gp-P (amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor) <p>Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas
<ul style="list-style-type: none">• Ácido acetilsalicílico y otros inhibidores plaquetarios como el clopidogrel• AINE• ISRS o ISRSN²• Otros medicamentos que puedan afectar a la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales
<ul style="list-style-type: none">• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos• Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas• Esofagitis, gastritis y reflujo gastroesofágico• Biopsia reciente, trauma mayor• Endocarditis bacteriana

¹ACr: Aclaramiento de creatinina; **gp-P**: glicoproteína-P; **HIC**: Hemorragia intracraneal **#ISRSs**: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **ISRSNs**: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina *Para poblaciones especiales de pacientes que requieran una dosis reducida, ver el apartado "Posología".

Procedimientos quirúrgicos o invasivos

Los pacientes tratados con Pradaxa® 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 Pradaxa®.

Tenga en cuenta que el aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse. Esto debe considerarse antes de cualquier procedimiento.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con Pradaxa®. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (Praxbind®, idarucizumab) de Pradaxa®.

La terapia de reversión de dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con Pradaxa® se puede reiniciar 24 horas después de la administración de Praxbind® (idarucizumab), si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Cirugía o intervenciones subagudas

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con Pradaxa®. La cirugía/ intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 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.

Cirugía programada

Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con Pradaxa® al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir Pradaxa® 2-4 días antes de la cirugía. Ver tabla 7 de las pautas de interrupción.

Tabla 7: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos

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

Anestesia espinal / epidural o punción lumbar

Los pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato a los que se les realiza una punción lumbar o se les administra anestesia espinal/epidural tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal. Este riesgo puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Se indica que 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 serán monitorizados estrechamente con respecto a la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico y de hematoma espinal o epidural.

Uso de las pruebas de coagulación

El tratamiento con Pradaxa® no requiere una monitorización clínica rutinaria.

Puede ser útil valorar el estado de anticoagulación en casos de sospecha de sobredosis, en pacientes que acudan a urgencias, o antes de una cirugía.

Tabla 8: Pruebas de coagulación en el valle (es decir, antes de la siguiente toma del medicamento) que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia.

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	Prevención primaria del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP
TTd (ng/ml)	> 67 ng/ml	> 200 ng/ml
TCE (x veces el límite superior de la normalidad)	No hay datos disponibles*	> 3 x LSN
TTPa (x veces el límite superior de la normalidad)	> 1,3 x LSN	> 2 x LSN
INR	No se debe realizar	No se debe realizar

Tenga en cuenta que: durante los primeros 2-3 días tras la cirugía, se pueden detectar mediciones prolongadas falsas.

*El TCE no se midió en pacientes tratados para la prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día.

Manejo clínico de los casos de sobredosis

Si sospecha de sobredosis:

- Las dosis de Pradaxa® superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.
- Las **pruebas de coagulación** pueden ayudarle a determinar el estado de coagulación
- Puede ser necesaria la **interrupción del tratamiento** con Pradaxa®
- Debe mantenerse una **diuresis adecuada** (dabigatrán se elimina por vía renal)
- Como la unión a proteínas es baja, dabigatrán es **dializable**, aunque la experiencia clínica que demuestra la utilidad de la diálisis es limitada
- Si aparecen **complicaciones hemorrágicas**, suspenda dabigatrán e investigue el origen de la hemorragia (ver Manejo de las complicaciones hemorrágicas).

Manejo clínico de las complicaciones hemorrágicas

- Para situaciones en las que se necesita una **reversión rápida del efecto anticoagulante** de Pradaxa® (hemorragias potencialmente mortales o no controladas o para intervenciones quirúrgicas o procedimientos de urgencia) está disponible el agente de reversión específico **Praxbind® (idarucizumab)**.
- Dependiendo de la situación clínica, pueden llevarse a cabo **tratamientos de apoyo** como:
 - hemostasia quirúrgica
 - reemplazo del volumen sanguíneo
- Considerar el uso de sangre total fresca o plasma fresco congelado y/o de concentrados de plaquetas, si hay **trombocitopenia** o se han utilizado medicamentos **antiagregantes de acción prolongada**.
- Se puede considerar el uso de:
 - concentrados de los factores de coagulación (activados o no-activados)
 - factor VIIa recombinante:

Pero los datos clínicos son muy limitados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Tarjeta de información al paciente

En el envase de Pradaxa® se proporciona una Tarjeta de información al paciente en la que se informa al paciente acerca de los signos y síntomas de sangrado y sobre cuándo se debe consultar a un profesional sanitario.

Indique al paciente que lleve siempre consigo esta tarjeta y que se la muestre a todos los profesionales sanitarios a los que acuda, principalmente si necesitan someterse a cirugía o a un procedimiento invasivo.

Explique a sus pacientes cómo deben tomar el medicamento e insista en la importancia de la adherencia al tratamiento.



Este material informativo sobre prevención de riesgos puede descargarse en la siguiente dirección web: <https://www.anticoagulante.es/prevencionderiesgos>