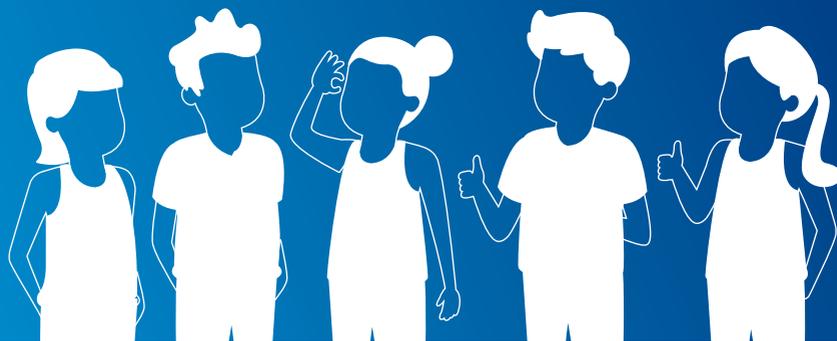


GUÍA DE PRESCRIPCIÓN DIRIGIDA AL PROFESIONAL SANITARIO

PRADAXA® (dabigatrán etexilato) **PARA USO PEDIÁTRICO**



Esta guía incluye información importante para el uso seguro de PRADAXA® (dabigatrán etexilato) en la población pediátrica y para minimizar el posible riesgo de sangrado asociado al tratamiento.

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Julio 2021

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

Índice

- Indicación
- Posología
- Situaciones clínicas en las que está contraindicado dabigatrán
- Poblaciones especiales con riesgo de hemorragia potencialmente elevado
- Manejo perioperatorio
- Uso de las pruebas de coagulación
- Manejo clínico de los casos de sobredosis
- Manejo de las complicaciones hemorrágicas
- Tarjeta de información al paciente y asesoramiento
- Notificación de sospechas de reacciones adversas
- Referencias

Esta guía de prescripción no pretende ser una descripción completa de los riesgos asociados al uso de Pradaxa® (dabigatrán etexilato). Consulte la ficha técnica y lea conjuntamente ambos documentos.

La Ficha Técnica del medicamento está disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) <https://cima.aemps.es/>

Indicación

Tratamiento de episodios tromboembólicos venosos (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad.

Posología¹

Pradaxa® (dabigatrán etexilato)

75 mg

110 mg

150 mg



Se puede administrar a pacientes pediátricos de 8 años de edad o mayores que sean capaces de tragar las cápsulas enteras conforme a la siguiente tabla de posología. La tabla de posología proporciona las dosis únicas que se deben administrar dos veces al día.

| Peso (kg) | Edad en años | | | | | | | | | |
|-----------|---|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 8 a <9 | 9 a <10 | 10 a <11 | 11 a <12 | 12 a <13 | 13 a <14 | 14 a <15 | 15 a <16 | 16 a <17 | 17 a <18 |
| >81 | 300 mg en dos cápsulas de 150 mg o cuatro cápsulas de 75 mg | | | | | | | | | |
| 71 a <81 | | | | | | | | | | |
| 61 a <71 | | | | | | | | | | |
| 51 a <61 | 260 mg en una cápsula de 110 mg más una cápsula de 150 mg o una cápsula de 110 mg más dos cápsulas de 75 mg | | | | | | | | | |
| 41 a <51 | 220 mg en dos cápsulas de 110 mg | | | | | | | | | |
| 31 a <41 | 185 mg en una cápsula de 75 mg más una cápsula de 110 mg | | | | | | | | | |
| 26 a <31 | 150 mg en una cápsula de 150 mg o dos cápsulas de 75 mg | | | | | | | | | |
| 21 a <26 | Una cápsula de 110 mg | | | | | | | | | |
| 16 a <21 | | | | | | | | | | |
| 13 a <16 | Una cápsula de 75 mg | | | | | | | | | |
| 11 a <13 | | | | | | | | | | |

■ Significa que no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración se debe individualizar en función de la evaluación beneficio/riesgo.

RECOMENDACIONES PARA LLEVAR A CABO UNA ADECUADA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DEL PACIENTE

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán se debe calcular la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz*.
- El tratamiento con dabigatrán en pacientes con una TFGe <50 ml/min/1,73m² está contraindicado.
- Los pacientes con una TFGe ≥ 50 ml/min/1,73m² deben ser tratados con la dosis conforme a la tabla correspondiente (ver la tabla de posología).

*Fórmula de Schwartz:

TFGe (Schwartz) = (0,413 x Altura en cm) / Creatinina sérica en mg/dl

Conversión de unidad convencional a unidad del SI:

| Unidad convencional mg/ml | Conversión 88,4 | Factor de unidad SI µmol/l |
|------------------------------|--------------------|-------------------------------|
|------------------------------|--------------------|-------------------------------|

CAMBIO DEL TRATAMIENTO

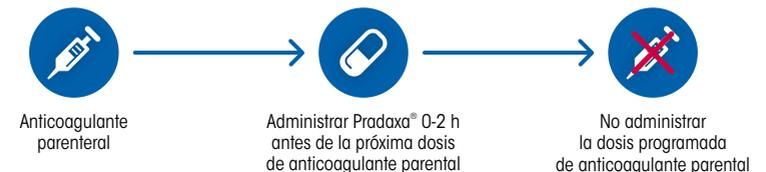
DABIGATRÁN → anticoagulante parenteral

Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral.



Anticoagulantes parenterales → DABIGATRÁN

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar dabigatrán de 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p.ej. heparina no fraccionada (HNF) intravenosa).



DABIGATRÁN → antagonistas de la Vitamina K (AVK)

Los pacientes con una TFGe ≥ 50 ml/min/1,73m² deben iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de suspender dabigatrán.

Los pacientes con una TFGe < 50 ml/min/1,73m² no han sido estudiados (ver sección "situaciones clínicas en las que está contraindicado dabigatrán"). No se puede hacer ninguna recomendación para el cambio a AVK.



* Estos pacientes no han sido estudiados. No se puede hacer ninguna recomendación para el cambio a AVK.

Puesto que dabigatrán puede afectar al índice Internacional normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de la interrupción de la administración de dabigatrán durante como mínimo 2 días. Hasta entonces, los valores de INR se deben interpretar con precaución.

AVK → DABIGATRÁN

Se debe suspender el AVK e iniciar dabigatrán tan pronto como el INR sea $< 2,0$.



■ FORMA DE ADMINISTRACIÓN

de Pradaxa® (dabigatrán etexilato) 75 mg, 110 mg, 150 mg cápsulas

Las cápsulas de dabigatrán:

- Se administran por vía oral.
- Se pueden tomar con o sin alimentos.
- Se deben tragar enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.

Se debe indicar a los pacientes que **no abran, mastiquen o vacíen** los pellets de la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar.

Situaciones clínicas en las que está contraindicado dabigatrán

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- TFGe < 50 ml/min/1,73m²
- 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 intracranial reciente
 - conocimiento o sospecha de varices esofágicas
 - malformaciones arteriovenosas
 - aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante 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 (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administra 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 los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante

Poblaciones especiales con riesgo de hemorragia potencialmente elevado

Se recomienda llevar a cabo una estrecha monitorización de los pacientes que presenten riesgo elevado de hemorragia (ver tabla 1), en busca de signos y/o síntomas de sangrado o anemia, 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 la búsqueda de la posible zona de sangrado. Cuando aparezca una hemorragia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento. Para más información ver las secciones "uso de las pruebas de coagulación" y "manejo de las complicaciones hemorrágicas".

No se ha establecido la eficacia y seguridad del agente de reversión específico (**Praxbind**[®], idarucizumab) en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

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

| | |
|--|---|
| Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán | <ul style="list-style-type: none"> Inhibidores potentes de la gp P[†] (ver sección "situaciones clínicas en las que está contraindicado dabigatrán"). Medicación concomitante con inhibidores, de leves a moderados, de la gp-P (p.ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor). |
| Interacciones farmacodinámicas | <ul style="list-style-type: none"> Ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como el clopidogrel. AINE. ISRS o ISRSN[‡]. Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia. |
| Enfermedades/procedimientos 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, reflujo gastroesofágico. Biopsia reciente, traumatismo mayor. Endocarditis bacteriana. |

[†]gp P: glicoproteína-P; **ISRS**: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **ISRSN**: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Manejo perioperatorio

■ CIRUGÍA E INTERVENCIONES

Los pacientes tratados con dabigatrán 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.

El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse, lo cual se deberá tener en cuenta antes de cualquier intervención.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán. No se ha establecido la eficacia ni la seguridad del agente de reversión (idarucizumab) en la población pediátrica. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. La interrupción del tratamiento con dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente.

Cirugía o intervenciones subagudas

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán. La cirugía/intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la administración 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 dabigatrán al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. **Pautas de interrupción** antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos:

| Función renal (TFGe en ml/min/1,73 m ²) | Suspender dabigatrán antes de una cirugía programada |
|---|--|
| > 80 | 24 horas antes |
| 50 - 80 | 2 días antes |
| < 50 | No se ha estudiado a estos pacientes (ver la sección "situaciones clínicas en las que está contraindicado dabigatrán") |

■ ANESTESIA ESPINAL/ANESTESIA EPIDURAL/PUNCIÓN LUMBAR

Los pacientes en tratamiento con dabigatrán a los que se les realiza una punción lumbar o se les administra anestesia espinal/epidural, tienen mayor 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. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán.

Estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente con respecto a la presencia de signos y síntomas indicativos de deterioro neurológico y de hematoma espinal o epidural.

Uso de las pruebas de coagulación

El tratamiento con dabigatrán no requiere una monitorización clínica rutinaria^{3,4}.

Puede ser útil valorar el estado de anticoagulación en casos de sospecha de sobredosis o en aquellos pacientes en tratamiento con dabigatrán que acudan a urgencias.

- La determinación del INR es poco fiable en los pacientes tratados con dabigatrán ya que se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por lo tanto, no se deben realizar las pruebas de INR en estos pacientes.
- Se dispone de las siguientes pruebas de actividad anticoagulante para detectar una actividad excesiva del dabigatrán:
 - Tiempo de trombina (TT). Como el TT es muy sensible a dabigatrán, en ensayos clínicos con pacientes pediátricos la actividad anticoagulante ha sido evaluada con el tiempo de trombina diluida (TTd).
 - Tiempo de coagulación de ecarina (TCE).
 - Tiempo de trombolastina parcial activada (TTPa).
- No se conocen los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes pediátricos, que se puedan asociar a un mayor riesgo de hemorragia.

Cuándo realizar el análisis: Los parámetros de anticoagulación dependen del momento en el que se tomó la muestra de sangre en relación con el momento en que se administró la última dosis. Una muestra de sangre tomada 2 horas después de la administración de dabigatrán (nivel de concentración máxima), tendrá resultados diferentes (más altos) en todas las pruebas de coagulación, en comparación con una muestra de sangre tomada 10-16 horas (nivel de concentración mínima) tras la administración de la misma dosis.

Manejo clínico de los casos de sobredosis^{3,2}

En caso de sospecha de sobredosis:

- Las dosis de dabigatrán superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de **hemorragia**.
- Las **pruebas de coagulación** pueden ayudarle a determinar el riesgo de hemorragia.
- Puede ser necesaria la **interrupción del tratamiento** con dabigatrán.
- Dado que dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, se debe mantener una **diuresis adecuada**.
- Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada en adultos que demuestra la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos.
- En el caso de **complicaciones hemorrágicas**, se debe suspender el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia (ver sección "manejo de las complicaciones hemorrágicas").
- Se pueden considerar **medidas de apoyo generales** tal como la aplicación de carbón activado oral para reducir la absorción del dabigatrán.

Manejo de las complicaciones hemorrágicas^{1,2,5}

- No se ha establecido la eficacia y seguridad del agente de reversión específico (idarucizumab) en pacientes pediátricos.
- La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.
- Dependiendo de la situación clínica, se deben llevar a cabo tratamientos de apoyo, tales como la hemostasia quirúrgica y el reemplazo del volumen sanguíneo.
- Se puede considerar el uso de sangre entera fresca, plasma fresco congelado y/o concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada.
- Se puede considerar el uso de concentrados de factores de coagulación (activados o no activados) o el factor VIIa recombinante.
Sin embargo, los datos clínicos son muy limitados.

Tarjeta de información al paciente y asesoramiento

En el envase de PRADAXA® (dabigatrán etexilato) se proporciona una Tarjeta de información dirigida al paciente.

Se debe asesorar al paciente y/o al cuidador de un paciente pediátrico sobre:

- la necesidad de llevar consigo en todo momento dicha tarjeta y de presentarla cuando le atienda un profesional sanitario,
- la importancia de la adherencia al tratamiento,
- los signos y síntomas en caso de sangrado,
- cuándo se debe buscar atención médica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Referencias

1. Ficha técnica de PRADAXA®. Boehringer Ingelheim.
2. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116-1127.
3. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527-537.
4. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292-303.
5. Pollack C et al. NEJM 2015; 373: 511-20



Este material informativo sobre prevención de riesgos puede descargarse en la siguiente dirección web:

<https://www.cardiorrenal.es/productos-na-AnficoagulanteOral-PrevencionDeRiesgos>