

Dabigatrán etexilato-Pradaxa®

Indicaciones

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular novalvular, 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).

Contraindicaciones

- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave
- Malformaciones arteriovenosas.
- Aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia del paciente.

Tratamientos concomitantes contraindicados:

- heparina no fraccionada (HNF) excepto cuando se administre a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
- 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 de cambio de tratamiento anticoagulante. Ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona.

Posología

Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular novalvular con uno o más factores de riesgo: 1 cápsula de 150 mg dos veces al día (dosis diaria = 300 mg). El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP): 1 cápsula de 150 mg dos veces al día (dosis diaria = 300 mg) 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 en factores de riesgo permanentes o TVP idiopática o de EP. Se recomienda administrar una dosis diaria reducida de 220 mg (110 mg dos veces al día) en: Pacientes de 80 años de edad o más. Pacientes en tratamiento concomitante con verapamilo. En base a la evaluación individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico se deberá decidir administrar una dosis diaria de 300 mg (150 mg dos veces al día) o una dosis reducida de 220 mg (110 mg dos veces al día) en: Pacientes entre 75-80 años. Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico. Pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min). Otros pacientes con riesgo elevado de sangrado (ver más abajo).

Forma de administración

Puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que podría aumentar el riesgo de hemorragia.

Evaluación de la función renal

Antes de iniciar el tratamiento se deberá evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr) con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 75 años) o con insuficiencia renal, dicha función deberá evaluarse

una vez al año, como mínimo. El método utilizado para estimar la función renal durante el desarrollo clínico del fármaco fue el de Cockcroft Gault. La fórmula es la siguiente:

Para la creatinina en mg/dl: $(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer}) \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}$
Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$: $1,23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer}) \times \text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]$

Riesgo de hemorragia

Dabigatrán etexilato debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten riesgo elevado de hemorragia y en aquellos a los que se les esté administrando concomitantemente medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. 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. Se recomienda que se monitorice estrechamente (con búsqueda de signos de sangrado o anemia) a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia. Si lo estima necesario tras haber realizado la evaluación individualizada del beneficio y el riesgo potenciales, ajuste la dosis de dabigatrán etexilato. Una prueba de coagulación puede ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia. Cuando se identifique una exposición excesiva a dabigatrán etexilato en pacientes con riesgo alto de hemorragia, se recomienda reducir la dosis a 110 mg dos veces al día (dosis

diaria = 220 mg). Si aparece una hemorragia clínicamente relevante se debe interrumpir 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) La siguiente tabla resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	
Edad ≥ 75 años	
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	
Principales: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr)[†] • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P[†] (consultar la FT) 	Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	
<ul style="list-style-type: none"> • AAS • AINE • Clopidogrel 	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS o ISRSN* • 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, reflujo gastroesofágico • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana 	

† ACr: Aclaramiento de creatinina; gp-P: glicoproteína-P; HIC: Hemorragia intracraneal. # ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina. * Para poblaciones especiales de pacientes que requieran una dosis reducida.

Cambio de tratamiento ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Anticoagulante parenteral Esperar 12 horas después de haber administrado la última dosis de dabigatrán etexilato antes de administrar un anticoagulante parenteral.

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) dabigatrán 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 dabigatrán etexilato $ACr \geq 30$

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

La determinación del INR no sirve para medir la actividad anticoagulante de dabigatrán

Cardioversión

Los pacientes con fibrilación auricular novalvular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica pueden continuar con dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos.

Cirugía e intervenciones Los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de dabigatrán. Tenga en cuenta que el aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse. Consulte en la ficha técnica las precauciones necesarias en caso de intervención quirúrgica, manejo perioperatorio de los pacientes y recomendaciones en caso de intervención aguda, anestesia espinal y epidural y punción lumbar.

Pacientes con Cáncer Activo y con TVP/ EP

No se han establecido la eficacia y la seguridad de dabigatrán en pacientes tratados para TVP/ EP y con cáncer activo. Pruebas de coagulación y su interpretación

El tratamiento con dabigatrán etexilato 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.

No se debe utilizar la prueba de INR ya que es poco fiable en pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato. Se han notificado casos de aumentos en el INR correspondientes a falsos positivos. 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. - TTPa La prueba TTPa está ampliamente disponible y proporciona una indicación aproximada de la intensidad de anticoagulación conseguida con dabigatrán. Sin embargo, tiene una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones elevadas de dabigatrán. Los valores elevados de TTPa se deben interpretar con precaución.

- TTd Para una determinación cuantitativa de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán etexilato (directamente relacionadas con su actividad anticoagulante), se han desarrollado diferentes pruebas calibradas basadas en el tiempo de trombina diluida (TTd): Un valor del TT diluida (TTd) de > 200 ng/ml de concentración plasmática de dabigatrán (aproximadamente > 65 segundos) antes de la próxima dosis puede asociarse a un mayor riesgo de hemorragia. Un valor normal del TTd indica que no hay un efecto anticoagulante clínicamente relevante de dabigatrán.

En la siguiente tabla se indican los límites de las pruebas de coagulación en el valle (es decir, antes de la siguiente toma) que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia. Tenga en cuenta que: durante los primeros 23 días tras la cirugía, se pueden detectar mediciones prolongadas falsas:

Prueba (valor en el valle)	
TTd [ng/ml]	> 200
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	> 3
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad]	> 2
INR	No se debe realizar

Cuándo realizar el análisis:

Es importante tomar muestras de la concentración valle (entre 10-16 horas tras la última dosis). Los parámetros de anticoagulación dependen del momento en el que se tomó la muestra de sangre así como también de cuándo se administró la última dosis. Una muestra de sangre tomada 2 horas después de la administración de dabigatrán etexilato (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. Recomendaciones en caso de sobredosis Las dosis de dabigatrán superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

Si sospecha de sobredosis:

Las pruebas de coagulación pueden ayudarle a determinar el riesgo de hemorragia (consulte la sección de pruebas de coagulación) Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con dabigatrán Si aparecen complicaciones hemorrágicas, suspenda dabigatrán e investigue el origen de la hemorragia Debe mantenerse una diuresis adecuada (dabigatrán se elimina por vía renal) Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, 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 Todo el tratamiento sintomático debe administrarse según criterio médico 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 de urgencia o procedimientos urgentes) está disponible el agente de reversión específico Praxbind (idarucizumab) Se puede considerar el uso de: - concentrados de los factores de coagulación (activados o no-activados) - factor VIIa recombinante: Hay cierta evidencia experimental que avala el papel de estos agentes en revertir la actividad anticoagulante de dabigatrán, pero los datos clínicos sobre su utilidad y 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 concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. Dabigatrán es dializable, aunque la experiencia clínica que demuestra la utilidad de la diálisis es limitada. En caso de hemorragias graves considere consultar a un experto en coagulación.