

# GUÍA DE PRESCRIPCIÓN DE PRADAXA® (dabigatrán etexilato) PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS

Las recomendaciones de esta guía son únicamente aplicables al uso de Pradaxa® (dabigatrán etexilato) en la indicación de prevención primaria de tromboembolismo venoso (TEV).

Esta guía incluye, entre otras, la siguiente información sobre Pradaxa® (dabigatrán etexilato) para minimizar el riesgo de sangrado. Se incluye información sobre:

- Indicación
- Contraindicaciones
- Posología
- Riesgo de hemorragia
- Pruebas de coagulación y su interpretación
- Recomendaciones en caso de sobredosis

Esta guía de prescripción no sustituye a la Ficha Técnica de Pradaxa (dabigatrán etexilato).

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Mayo 2016.

Disponible en la web de la AEMPS [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

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](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

# Indicación

## La indicación a la que hace referencia el contenido de esta guía es la siguiente:

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.

# Contraindicaciones

## Situaciones clínicas contraindicadas:

- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min).
- 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.
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia del paciente.

## Tratamientos concomitantes contraindicados:

- Cualquier otro agente anticoagulante, p. ej.:
  - 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

- Iniciar el tratamiento por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con 110 mg de Pradaxa®.
- Posteriormente continuar con 220 mg (administrados una vez al día en 2 cápsulas de 110 mg) durante 10 días en total (en la artroplastia de rodilla) o 28-35 días en total (en la artroplastia de cadera).

**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.**

**Para los siguientes grupos de pacientes se recomienda utilizar una dosis diaria reducida de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg:**

- Pacientes de 75 años de edad o más.
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min).
- Uso concomitante de verapamilo, amiodarona o quinidina.

El tratamiento se debe iniciar por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 75 mg y se debe continuar posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total (en la artroplastia de rodilla) o 28-35 días en total (en la artroplastia de cadera).

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

## Forma de administración

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

## 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 < 30 ml/min).
- Durante el tratamiento, se deberá evaluar la función renal cuando se sospeche que pueda disminuir o

deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y con determinadas medicaciones concomitantes).

\* El método utilizado para estimar la función renal durante el desarrollo clínico de Pradaxa® fue el de Cockcroft Gault. La fórmula es la siguiente:

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:

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

## 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 con Pradaxa®. 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 una estrecha monitorización clínica durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo.

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 es-

pecífico (Praxbind, idarucizumab) (ver la sección “Recomendaciones en caso de sobredosis”).

### Poblaciones con mayor riesgo

Se recomienda llevar a cabo una estrecha monitorización clínica (con búsqueda de signos de sangrado o anemia) de los pacientes con mayor riesgo de hemorragia.

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	
<b>Principales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr)<sup>†</sup></li> <li>Medicación concomitante con inhibidores de la gp-Pt (consultar la FT)</li> </ul>	<b>Secundarios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bajo peso corporal (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Interacciones farmacodinámicas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>AAS</li> <li>AINE</li> <li>Clopidogrel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ISRS o ISRSN*</li> <li>Otros medicamentos que puedan afectar a la hemostasia</li> </ul>
Enfermedades/procesos con riesgos hemorrágicos especiales	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos</li> <li>Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas</li> <li>Esofagitis, gastritis y reflujo gastroesofágico</li> <li>Biopsia reciente, trauma mayor</li> <li>Endocarditis bacteriana</li> </ul>	

†ACr: Aclaramiento de creatinina; gp-P: glicoproteína-P; HIC: Hemorragia intracranial. \*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, ver el apartado “Posología”.

## Cambio del 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.

## 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 Pradaxa®.

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.

## 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 nivel plasmático **> 67 ng/ml de concentración plasmática de dabigatrán 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 2-3 días tras la cirugía, se pueden detectar mediciones prolongadas falsas:

Prueba (valor en el valle)	
TTd [ng/ml]	> 67
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles*
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad]	> 1,3
INR	No se debe realizar

\* 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.

### Cuándo realizar el análisis:

Es importante tomar muestras de la **concentración valle** (entre 20-28 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 20-28 horas (nivel de concentración mínima) tras

la administración de la misma dosis.

## Recomendaciones en caso de sobredosis

Las dosis de dabigatrán etexilato 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 Pradaxa®.
- 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 se debe administrarse según criterio médico.
- Para situaciones en las que se necesita una **reversión rápida del efecto anti-coagulante** 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.

## Información y asesoramiento del paciente

---

Es muy importante informar a los pacientes acerca de:

- cómo deben tomar Pradaxa®.
- cuáles son los síntomas de sangrado.
- cuándo deben solicitar asistencia médica.

Asimismo es necesario asesorarles acerca de la importancia de que mantengan informados a los profesionales sanitarios que les atiendan sobre cuáles son los medicamentos que están tomando en cada momento. En caso de que vayan a someterse a algún tipo cirugía o de procedimiento invasivo deberán comunicar que están siendo tratados con dabigatrán etexilato.

Insista en la importancia de la adherencia al tratamiento.

En el envase de Pradaxa® se proporciona una Tarjeta de información dirigida al paciente (se adjunta modelo) en la que se informa acerca de los signos y síntomas de sangrado y sobre cuándo se debe consultar a un profesional sanitario. Explíquelo al paciente la necesidad de llevar consigo dicha tarjeta en todo momento y de presentarla cuando visite a un profesional sanitario.



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

DAB268.062016