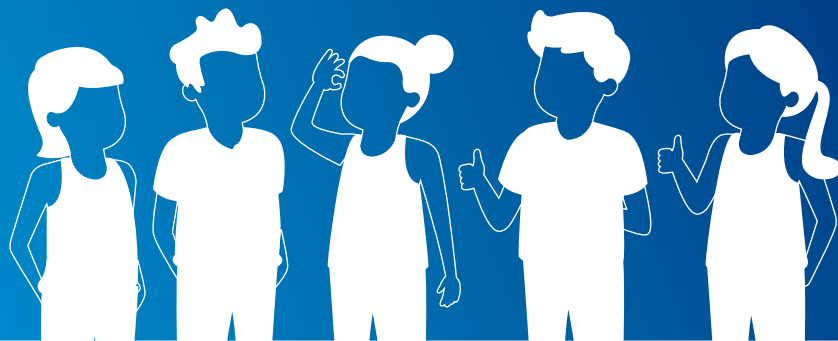


GUÍA DE PRESCRIPCIÓN DIRIGIDA AL PROFESIONAL SANITARIO

DABIGATRÁN PARA USO PEDIÁTRICO



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

Esta guía de prescripción no pretende ser una descripción completa de los riesgos asociados al uso de dabigatrán.

Lea esta guía junto con la Ficha técnica¹ del medicamento disponibles en el centro de Información online de medicamentos (CIMA) <https://cima.aemps.es>

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Febrero 2024

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

Índice

- **Indicación.**
- **Situaciones clínicas en las que está contraindicado dabigatrán.**
- **Posología.**
- **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.**

Indicación

Tratamiento de episodios tromboembólicos venosos (TEV) y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el momento en que el niño sea capaz de tragar alimentos blandos hasta menos de 18 años de edad.

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.

Posología¹

Dabigatrán se debe tomar dos veces al día, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de administración debe ser lo más próximo posible a 12 horas. Las tablas de posologías proporcionan las dosis únicas (que deben administrarse dos veces al día) y las dosis totales diarias.

Se debe prescribir la dosis indicada en la tabla de posología de la formulación pertinente, ajustada según el peso y la edad del paciente. Para las combinaciones de peso y edad que no figuran en la tabla de posología no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Al cambiar entre las formulaciones puede ser necesario modificar la dosis prescrita.

DABIGATRÁN CÁPSULAS

Dabigatrán

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. La dosis recomendada se basa en el peso y la edad del paciente tal como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Dosis únicas y dosis totales diarias de dabigatrán en miligramos (mg) en función del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente.

Combinaciones de peso/edad		Dosis única en mg	Dosis total diaria en mg
Peso en kg	Edad en AÑOS		
11 a <13	8 a <9	75 mg	150 mg
13 a <16	8 a <11	110 mg	220 mg
16 a <21	8 a <14	110 mg	220 mg
21 a <26	8 a <16	150 mg	300 mg
26 a <31	8 a <18	150 mg	300 mg
31 a <41	8 a <18	185 mg	370 mg
41 a <51	8 a <18	220 mg	440 mg
51 a <61	8 a <18	260 mg	520 mg
61 a <71	8 a <18	300 mg	600 mg
71 a <81	8 a <18	300 mg	600 mg
>81	10 a <18	300 mg	600 mg

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

300 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 2 cápsulas de 150 mg o • 4 cápsulas de 75 mg
260 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 1 cápsula de 110 mg + 1 cápsula de 150 mg o • 1 cápsula de 110 mg + 2 cápsulas de 75 mg
220 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 2 cápsulas de 110 mg
185 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 1 cápsula de 75 mg + 1 cápsula de 110 mg
150 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 1 cápsula de 150 mg o • 2 cápsulas de 75 mg

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.



DABIGATRÁN GRANULADO RECUBIERTO

Dabigatrán

20 mg

30 mg

40 mg

50 mg

110 mg

150 mg



Se puede utilizar en niños de menos de 12 años en cuanto sean capaces de tragar alimentos blandos. La dosis recomendada se basa en el peso y la edad del paciente tal como se muestra en las tablas 2 y 3.

Tabla 2: Dosis únicas y dosis totales diarias de dabigatrán en miligramos (mg) para pacientes menores de 12 meses de edad. Las dosis dependen del peso en kilogramos (kg) y de la edad en meses del paciente.

Combinaciones de peso/edad		Dosis única en mg	Dosis total diaria en mg
Peso en kg	Edad en MESES		
2,5 a <3	4 a <5	20 mg	40 mg
3 a <4	3 a <6	20 mg	40 mg
4 a <5	1 a <3	20 mg	40 mg
	3 a <8	30 mg	60 mg
	8 a <10	40 mg	80 mg
5 a <7	0 a <1	20 mg	40 mg
	1 a <5	30 mg	60 mg
	5 a <8	40 mg	80 mg
	8 a <12	50 mg	100 mg
7 a <9	3 a <4	40 mg	80 mg
	4 a <9	50 mg	100 mg
	9 a <12	60 mg	120 mg
9 a <11	5 a <6	50 mg	100 mg
	6 a <11	60 mg	120 mg
	11 a <12	70 mg	140 mg
11 a <13	8 a <10	70 mg	140 mg
	10 a <12	80 mg	160 mg
13 a <16	10 a <11	80 mg	160 mg
	11 a <12	100 mg	200 mg

A continuación se proporcionan combinaciones de sobres adecuadas para conseguir las dosis únicas recomendadas en la tabla de posología. Son posibles otras combinaciones:

20 mg	1 sobre de 20 mg	60 mg	2 sobres de 30 mg
30 mg	1 sobre de 30 mg	70 mg	1 sobre de 30 mg + 1 sobre de 40 mg
40 mg	1 sobre de 40 mg	80 mg	2 sobres de 40 mg
50 mg	1 sobre de 50 mg	100 mg	2 sobres de 50 mg

Tabla 3: Dosis únicas y dosis totales diarias de dabigatrán en miligramos (mg) para pacientes de entre 1 año y menos de 12 años de edad. Las dosis dependen del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente.

Combinaciones de peso/edad		Dosis única en mg	Dosis total diaria en mg
Peso en kg	Edad en AÑOS		
5 a <7	1 a <2	50 mg	100 mg
7 a <9	1 a <2	60 mg	120 mg
	2 a <4	70 mg	140 mg
9 a <11	1 a <1,5	70 mg	140 mg
	1,5 a <7	80 mg	160 mg
11 a <13	1 a <1,5	80 mg	160 mg
	1,5 a <2,5	100 mg	200 mg
	2,5 a <9	110 mg	220 mg
13 a <16	1 a <1,5	100 mg	200 mg
	1,5 a <2	110 mg	220 mg
	2 a <12	140 mg	280 mg
16 a <21	1 a <2	110 mg	220 mg
	2 a <12	140 mg	280 mg
21 a <26	1,5 a <2	140 mg	280 mg
	2 a <12	180 mg	360 mg
26 a <31	2,5 a <12	180 mg	360 mg
31 a <41	2,5 a <12	220 mg	440 mg
41 a <51	4 a <12	260 mg	520 mg
51 a <61	5 a <12	300 mg	600 mg
61 a <71	6 a <12	300 mg	600 mg
71 a <81	7 a <12	300 mg	600 mg
>81	10 a <12	300 mg	600 mg

A continuación se proporcionan combinaciones de sobres adecuadas para conseguir las dosis únicas recomendadas en la tabla de posología. Son posibles otras combinaciones:

50 mg	1 sobre de 50 mg	140 mg	1 sobre de 30 mg + 1 sobre de 110 mg
60 mg	2 sobres de 30 mg	180 mg	1 sobre de 30 mg + 1 sobre de 150 mg
70 mg	1 sobre de 30 mg + 1 sobre de 40 mg	220 mg	2 sobres de 110 mg
80 mg	2 sobres de 40 mg	260 mg	1 sobre de 110 mg + 1 sobre de 150 mg
100 mg	2 sobres de 50 mg	300 mg	2 sobres de 150 mg
110 mg	1 sobre de 110 mg		

El granulado recubierto de dabigatrán se administra por vía oral. Se deben seguir atentamente las instrucciones de uso del prospecto.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

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

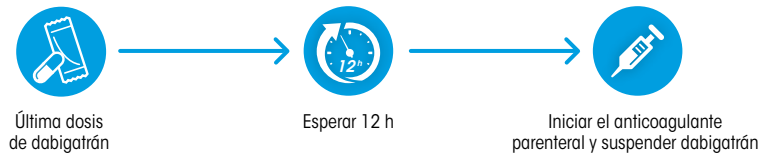
RECOMENDACIONES PARA LLEVAR A CABO UNA ADECUADA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DEL PACIENTE

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán se debe calcular la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz (el método utilizado para evaluar la creatinina debe comprobarse con un laboratorio local).
- 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 de posología correspondiente (ver las tablas 1-3).

CAMBIO DEL TRATAMIENTO

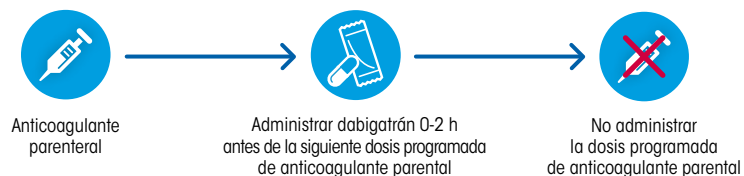
DABIGATRÁN → anticoagulante parenteral

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 deben iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de suspender dabigatrán.



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 $< 2,0$.



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 4), 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”.

Tabla 4: 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; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; 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”)

En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que se puede requerir una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir el dabigatrán 2-4 días antes de la cirugía.

■ 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^{2,3}.

La medición de la anticoagulación debida al dabigatrán puede ser de ayuda para detectar una exposición excesiva al dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales

- 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.
- 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 los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas.

Cuando la prueba del TTd calibrada y cuantitativa proporciona un resultado de concentración plasmática en el límite de cuantificación o por debajo de este, se debe considerar una prueba de coagulación adicional como por ejemplo el TT, el TCE o el 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^{2,4}

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 ayudar 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, 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^{1,4,5}

- 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.

Tarjeta de información al paciente y asesoramiento

En el envase de dabigatrán se proporciona una Tarjeta de información dirigida al paciente.

Se debe indicar 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. El paciente y/o cuidador de un paciente pediátrico debe recibir asesoramiento revisando la tarjeta de información al paciente.

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