



## Dabigatrán en prevención tromboembolismo

### ■ Descripción del medicamento

<b>Principio Activo:</b>	Dabigatrán etexilato
<b>Nombre comercial (laboratorio):</b>	Pradaxa® (Boehringer Ingelheim Internacional GmbH)
<b>Presentación:</b>	Cápsulas duras 75 y 110mg
<b>Grupo terapéutico:</b>	Inhibidores directos de la trombina. (B01AE07)
<b>Condiciones de dispensación:</b>	Receta médica. Aportación reducida (cíceros).
<b>Fecha de autorización:</b>	17/04/2008
<b>Fecha de evaluación:</b>	Septiembre de 2009



Modesta mejora  
terapéutica



No supone un avance:  
información insuficiente



No supone un avance  
terapéutico



Aporta en situaciones  
concretas



Modesta mejora  
terapéutica



Importante mejora  
terapéutica

### Resumen

- Dabigatrán etexilato es el **profármaco de dabigatrán**, indicado en la **prevención del tromboembolismo venoso (TEV)** en cirugía programada de rodilla y cadera.
- La dosis inicial es 110 mg y posteriormente de 220 mg/día vía oral. En pacientes con insuficiencia renal moderada o ancianos (> 75 años), la dosis es de 75 mg al inicio y 150 mg diarios de mantenimiento. La duración del tratamiento en artroplastia rodilla es de 10 días, y 28-35 días para artroplastia de cadera.
- Dabigatrán se ha comparado con enoxaparina en estudios de no inferioridad, donde no ha resultado ser inferior en la prevención de TEV, mostrando un beneficio/riesgo muy similar a su comparador. Hasta la fecha no se dispone de estudios comparativos frente a otras heparinas bajo peso molecular (HBPM) ni otros anticoagulantes orales comercializados.
- Su perfil de seguridad es similar a enoxaparina. A pesar de que la incidencia de complicaciones hemorrágicas son similares, en caso de sobredosis accidental no existe a día de hoy ningún antídoto para revertir su efecto, en cambio para las HBPM se dispone de sulfato de protamina. En el post-operatorio inmediato las náuseas y vómitos podrían dificultar el inicio del tratamiento pero en los EC el tiempo medio de toma de la primera dosis oral tras la intervención fue de 3.5 h.
- El coste del tratamiento con dabigatrán supera al del tratamiento con enoxaparina (un 15% (8,1€) y 18%, (29,9€) para artroplastia de rodilla y cadera, respectivamente).
- **Lugar en terapéutica:** La eficacia y seguridad de dabigatrán es similar a enoxaparina, pero la innovación de la administración oral versus el mayor coste, puede aportar un beneficio añadido en algún grupo de pacientes, sobre todo al alta hospitalaria. Por todo ello, concluimos que con la evidencia disponible dabigatrán es una **modesta mejora terapéutica**.

### Indicaciones aprobadas<sup>1</sup>

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.

### Mecanismo acción<sup>1</sup>

Es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina, enzima que cataliza la transformación de fibrinógeno en fibrina en la cascada de coagulación, impidiendo la formación de trombos.

### Posología<sup>1</sup>

El tratamiento debe iniciarse dentro de las 1-4 horas posteriores a la cirugía con una dosis única inicial de 110 mg y debe continuarse con 220 mg, una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 mL/min) o ancianos (>75 años), la dosis recomendada al inicio es 75 mg y 150 mg de mantenimiento. La duración del tratamiento en artroplastia rodilla es de 10 días, y 28-35 días para artroplastia de cadera.

Para pasar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral, debe esperarse 24 h tras la administración de la última dosis. En el caso del cambio de tratamiento anticoagulante parenteral a dabigatrán, se recomienda administrar dabigatrán en el momento programado de del anticoagulante parenteral.

### Farmacocinética<sup>1</sup>

Dabigatrán etexilato es un profármaco que se transforma en dabigatrán. Presenta una biodisponibilidad oral del 6,5% aprox. El metabolismo por vía hepática es parcial. Por excreción renal se elimina el 80% de la dosis inalterada.

## Eficacia clínica

La **eficacia** y **seguridad** de dabigatrán se ha establecido en base a dos ensayos pivotaes (**RE-MODEL<sup>2</sup>** y **RE-NOVATE<sup>3</sup>**) y un ensayo de apoyo (**RE-MOBILIZE<sup>4</sup>**). Son tres ensayos aleatorizados, doble ciego, de **no inferioridad**, en pacientes sometidos a cirugía de rodilla o cadera, en los que se comparó dabigatrán a dosis de 150 mg c/24h y 220 mg c/24h frente a enoxaparina 40 mg c/24h (pauta europea) o enoxaparina 30 mg c/12h (pauta americana). La variable primaria es una variable combinada de tromboembolismo venoso (TEV) y la variable secundaria es un combinado de TEV mayor (embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda (TVP) proximal) y muerte.

Los estudios pivotaes demuestran la no inferioridad de dabigatrán (220 mg/24h ó 150 mg/24h) frente a enoxaparina (40 mg c/24h), y no se presentan diferencias relevantes en el riesgo de sangrado.

En el ensayo de apoyo, donde se compara dabigatrán con enoxaparina 30 mg/12h, dosis habituales en EE.UU., ésta demuestra una eficacia superior a dabigatrán (diferencia absoluta del 5,8% en la variable principal compuesta), y también un mayor riesgo hemorrágico (diferencia absoluta de 0,8% en hemorragias graves).

Las limitaciones de estos ensayos se basan en la poca representatividad de los pacientes incluidos (sólo un 6% con insuficiencia renal moderada, menos del 20% con más de 75 años, etc), el margen de no-inferioridad amplio (7-9%) y la duración de los ensayos.

## Seguridad (Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones). <sup>1</sup>

**Efectos adversos:** No se encontraron diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas (variable principal de seguridad en los EC) entre dabigatrán y enoxaparina. Los efectos adversos más frecuentes fueron: náuseas (20,5%), vómitos (16,8%), estreñimiento (11,9%), insomnio (7,8%), edema periférico (6,4%) e hipopotasemia (1,6%).

A pesar de que el perfil de seguridad de dabigatrán es similar al de enoxaparina, cabe destacar que en caso de sobredosis accidental no existe a día de hoy ningún antídoto para revertir su efecto, en cambio para las HBPM se dispone de sulfato de protamina.

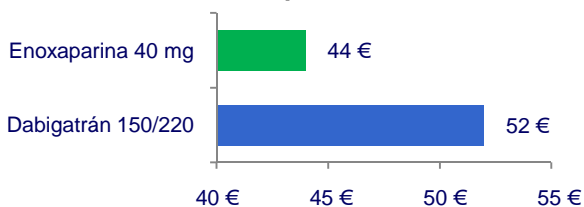
**Contraindicaciones:** Pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 mL/min) e hipersensibilidad a dabigatrán o a alguno de los excipientes.

**Precauciones:** Insuficiencia hepática (no se recomienda su uso), riesgo hemorrágico, anestesia espinal/epidural/punción lumbar (la administración de la primera dosis de dabigatrán debe realizarse como mínimo 2h después de retirar el catéter), cirugía fractura cadera (no se recomienda su uso). Las cápsulas duras de dabigatrán contienen el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

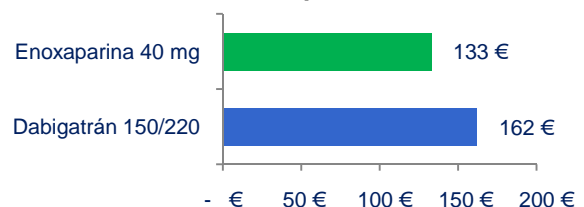
**Interacciones:** <sup>1</sup>No se recomienda su uso con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, trombolíticos, antagonistas de la vitamina K, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y fármacos inhibidores (amiodarona, deberá reducirse la dosis a 150 mg diarios de dabigatrán/verapamilo, claritromicina, etc.) o inductores de la glicoproteína P (rifampicina, hierba de San Juan, etc.)

**Coste Comparativo (Importe PVP+ IVA por paciente / tratamiento):** El coste del tratamiento con dabigatrán supera al del tratamiento con enoxaparina (un 15% (8,1€) y 18%, (29,9€) para artroplastia de rodilla y cadera, respectivamente).

Coste tto 10 días artroplastia de rodilla.



Coste tto 30 días artroplastia de cadera.



\*Fuente: GAIA. Sistema de información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut septiembre 2009.

## Lugar en terapéutica

Dabigatrán ha demostrado su no-inferioridad frente a enoxaparina en la prevención de TEV cirugía programada de rodilla y cadera, sin presentar diferencias relevantes en cuanto a suspensión por efectos adversos graves ni el riesgo de sangrado. La innovación de la administración oral versus el mayor coste, puede aportar un beneficio añadido en algún grupo de pacientes, sobre todo al alta hospitalaria.

En el post-operatorio inmediato las náuseas y vómitos podrían dificultar el inicio del tratamiento pero en los EC el tiempo medio de toma de la primera dosis oral tras la intervención fue de 3.5 h. Por todo ello, concluimos que con la evidencia disponible actualmente dabigatrán es una **modesta mejora terapéutica**.

## Bibliografía

1. Ficha Técnica de Pradaxa®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/emea-combined-h829es.pdf>. [Consultada: 10/10/2009].
2. Eriksson BI et al. Oral dabigatrán etexilato vs. subcutaneous enoxaparín for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial J Thromb Haemost 2007;5:2178–85.
3. Eriksson BI et al: Dabigatrán etexilato versus enoxaparín for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial (RENOVA-TE) Lancet 2007;370:949–56.
4. The RE-MOBILIZE Writing Committee: Oral Thrombin Inhibitor Dabigatrán Etexilate vs North American Enoxaparín Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. The Journal of Arthroplasty 2009;24,1: 1-9.

**Autor:** Josefina Giménez (Farmacéutica Especialista de Área – HMAN)

**Revisores:** Beatriz Calderón (Farmacéutica Especialista de Área – HSL), Gabriel Mercadal (Farmacéutico Especialista de Área – HMO)