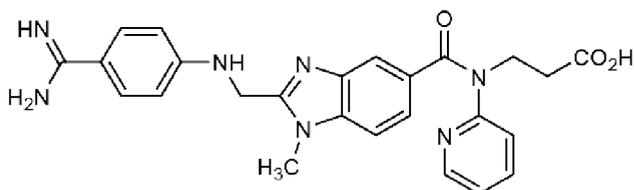
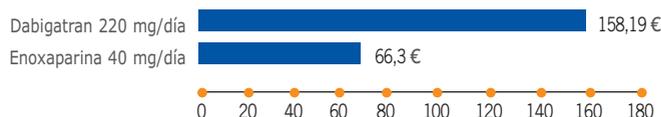


DABIGATRAN



Marcas comerciales	Pradaxa®
Presentación	75 mg y 110 mg, 10 cápsulas (27,63 €) 75 y 110 mg, 30 cápsulas (82,89 €) 75 y 110 mg, 60 cápsulas (158,19 €)
Aportación	Reducida
Grupo terapéutico	B01AE07. Agentes Antitrombóticos. Inhibidores directos de la trombina.
Condiciones de disp.	Receta médica

Coste de tratamiento año (PVP €)



Fuente Remedios, diciembre 2008

Resumen

- El dabigatrán (D) es un inhibidor específico de la trombina. Se administra por vía oral a dosis de 220 mg una vez al día. Está indicado en la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, programadas en ambos casos.
- La ventaja de la administración por vía oral se ve comprometida por la posible aparición de vómitos tras la intervención, lo que reduce la eficacia de la primera dosis (1 a 4 horas tras cirugía).
- La eficacia de D se ha comparado con enoxaparina (E) en estudios de no inferioridad. Según los criterios establecidos, D no ha demostrado ser inferior al comparador.
- En cuanto a la seguridad, no se han observado diferencias en la tasa de hemorragias ni en la incidencia de hepatotoxicidad entre dabigatrán y enoxaparina. No se ha valorado la seguridad de D en las indicaciones ni en los periodos diferentes a los autorizados (máximo 35 días).
- Los estudios realizados para valorar eficacia y seguridad de D presentan algunas limitaciones como la inclusión de pacientes poco representativos de la población sometida a este tipo de intervenciones, la elección de la variable primaria que incluye eventos sintomáticos y asintomáticos y el diseño de no inferioridad con un gran margen.
- El coste de dabigatrán es muy superior al del medicamento comparador.

En la actualidad, dabigatrán sólo está autorizado para la prevención de episodios tromboembólicos tras prótesis de cadera o rodilla. Su elevado coste, la escasa experiencia de uso y las limitaciones de los estudios realizados impiden presentar a dabigatrán como una alternativa equivalente a enoxaparina. Por tanto, las heparinas de bajo peso molecular siguen siendo el tratamiento de elección en esta situación.

INDICACIONES Y POSOLOGIA¹

- El D es un inhibidor directo específico, competitivo y reversible de la trombina, que se administra **por vía oral**. Está indicado en la prevención primaria de episodios tromboembólicos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla, programadas en ambos casos.
- El tratamiento debe iniciarse dentro de las 1-4 horas posteriores a la cirugía con una dosis inicial de 110 mg, siempre que la hemostasia esté asegurada. A partir del segundo día, la dosis recomendada es de 220 mg una vez al día y se mantendrá durante 10 días en prótesis de rodilla y 28-35 días en caso de prótesis de cadera. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o ancianos (> 75 años), la dosis recomendada es de 75 mg al inicio y 150 mg de mantenimiento.
- El tratamiento con dabigatrán no precisa monitorización.

EFICACIA

Se han realizado tres ensayos en fase III²⁻⁴, doble ciego, de **no-inferioridad**, en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera, en los que se comparó D a diferentes dosis (220 mg: D220 y 150 mg: D150) con E, a la dosis habitual (40 mg:E40) o a dosis superiores (30 mg/12 h). La variable primaria en los tres ensayos es una variable combinada de tromboembolismo venoso (TEV) total sintomático o asintomático (venográfico) y muerte por cualquier causa. Esta variable no es la recomendada por la EMEA⁵ para este tipo de estudios, ya que incluye eventos sintomáticos y asintomáticos. La variable secundaria consiste en un combinado de TEV mayor (que incluye embolismo pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda proximal) y muerte relacionada con TEV.

RE-MODEL²: en cirugía de reemplazo de rodilla (n= 2.076). D no fue inferior a la E, según los criterios prefijados de no-inferioridad (se admite un margen de hasta un 9,2%). No se observaron diferencias significativas en la variable primaria entre D220, D150 y E40 (36,4%, 40,5% y 37,7%) ni en la mortalidad global, EP o TEV sintomáticos.

RE-NOVATE³: en cirugía de reemplazo de cadera (n= 3.463). Tampoco se observaron diferencias en la

variable principal entre D220, D150 y E40 (6%, 8,6% y 6,7%), ni en la variable secundaria. Ambas dosis fueron consideradas como no-inferiores a la E, según los criterios prefijados (margen de 7,7%).

RE-MOBILIZE⁴: en cirugía de reemplazo de rodilla unilateral (n=1.896). D150 y D220 mostraron ser inferiores a E 30 mg dos veces al día. La variable principal ocurrió con mayor frecuencia significativamente en los grupos de D220 y D150 respecto a E (31,1%, 33,7% y 25,3%). Sin embargo, los resultados del estudio no son extrapolables a nuestro medio, ya que tanto el tiempo de inicio de tratamiento de D como la dosis de E son diferentes a los recomendados.

Los estudios anteriormente citados tienen algunas **limitaciones metodológicas**:

- Los pacientes incluidos son poco representativos de los candidatos a las operaciones de reemplazo de cadera y rodilla: sólo un 6% tenían insuficiencia renal (IR) moderada; menos del 20% tenían más de 75 años; más del 60% eran no fumadores y son pocos los pacientes incluidos con factores de riesgo de trombosis venosa.
- El margen de no-inferioridad permitido (7-9%) es muy amplio y clínicamente relevante. Esto implica que pueden existir diferencias entre D y E inferiores a este margen, pero importantes, que se van a despreciar e interpretar como no inferioridad.
- La variable principal incluye eventos sintomáticos y asintomáticos porque existe falta de potencia estadística para analizar sólo los sintomáticos. Esto impide extraer resultados concluyentes de los eventos clínicamente relevantes.
- Los ensayos para las indicaciones autorizadas son de corta duración (máximo 35 días), por lo que no se pueden extrapolar los resultados para otras indicaciones no autorizadas.

En la actualidad, D sólo se puede utilizar en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de rodilla y cadera durante en un máximo de 35 días. La seguridad y eficacia a largo plazo y en otras indicaciones todavía no están establecidas, aunque están en marcha estudios con D en prevención de infarto en fibrilación auricular o en el tratamiento agudo de la enfermedad tromboembólica.

SEGURIDAD¹

Reacciones adversas

No se encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos hemorrágicos totales entre ambas dosis de D y E (variable principal de seguridad). En cuanto a los eventos hemorrágicos mayores, se observaron más frecuentemente en el grupo de D220; sin embargo, no se ha analizado la significación clínica de dicha diferencia. Por otro lado, no están bien establecidos los criterios clínicos que se precisan para la realización de una trasfusión (requisito necesario para considerar una hemorragia mayor o grave)⁶. Tampoco se observaron diferencias en la incidencia de hepatotoxicidad ni de eventos coronarios agudos. La exclusión de pacientes de alto riesgo de sangrado (pacientes mayores, obesos, con IR, etc) limita la extrapolación de los resultados de dicha variable a la población general.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia con D respecto a E fueron: hipokalemia, edema periférico y secreción de las heridas (7% vs 4,7%)⁵. Existen dos estudios^{7,8} que analizan diferentes dosis (12,5-600 mg) de D (BISTRO I⁷ y BISTRO II⁸). En uno de ellos⁸, se observó un aumento gradual de hemorragias así como una disminución de la incidencia de TEV con el aumento de la dosis.

Contraindicaciones y precauciones¹

D está contraindicado en pacientes con IR grave (ClCr < 30 ml/min), hemorragia activa clínicamente significativa, lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia, alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia, insuficiencia hepática y tratamiento concomitante con quinidina.

No se debe utilizar en pacientes con IR moderada (ClCr 30-50 ml/min), ni en ancianos (>75 años). Tampoco en pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad, peso < 50 kg o >110 kg, en pacientes con riesgo de hemorragia o de episodios tromboembólicos, etc. Tampoco se debe utilizar en niños < 18 años ni en embarazadas.

Interacciones¹

Se han descrito interacciones con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, trombolíticos, antagonistas de la vitamina K, antiinflamatorios no esteroideos (riesgo de hemorragia), y fármacos inhibidores o inductores de la glicoproteína P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, rifampicina, etc).

Bibliografía

1. EMEA. Dabigatrán etexilato. Ficha Técnica. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>
2. Eriksson BI, Dahl OE, Rosensch N et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
3. Eriksson B, Dahl O, Rosensch N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.
4. The RE-MOBILIZE Writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
5. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Pradaxa. Scientific Discussion. EMEA/174363/2008.
6. London New Drugs Group (UKMI). Dabigatran (Pradaxa) for the prevention of venous thromboembolism. APC/DTC Briefing Document 2008.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosensch N et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement Bistrot I. *J Thromb Haemost* 2004;4:1573-80.
8. Eriksson B, Dahl O, Buller H et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the Bistrot II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-11. EMEA/H/C/722. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.emea.eu.int>

Otras referencias consultadas (no citadas):

- Prescrire Rédaction- Pradaxa®. En rester à une héparine, Vieux Connu. *Rev. Prescrire*. 2008;28:806-10.
- Midlands Therapeutics Review and advisory Committee (MTRAC). Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery. 2008. Disponible en: www.mtrac.co.uk.
- Caprini JA. The future of medical therapy for venous thromboembolism. *The American Journal of Medicine*. 2008;121:S10-S19.
- NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium. Dabigatran etexilate, 75 mg and 110 mg hard capsules. N° (466/08). 2008.
- National Horizon Scanning Centre. Horizon Scanning Technology Briefing. Dabigatran etexilate for primary deep vein thrombosis prevention post hip and knee surgery. 2006.
- Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients having surgery: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;334:1053-4.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. Technology appraisal guidance 157.2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>