

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

DABIGATRÁN ETEXILATO

INTRODUCCIÓN

Dabigatrán Etxelato (DE) es un nuevo anticoagulante de la familia terapéutica de los inhibidores específicos de la trombina. El único comercializado para su uso por vía oral.

INDICACIONES¹

DE esta indicado para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de reemplazo total de rodilla.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis de mantenimiento de DE es de 220 mg una vez al día (2 cápsulas de 110 mg) durante 10 días en artroplastia de rodilla programada (ARP) o durante 28-35 días en artroplastia de cadera programada (ACP).

El tratamiento se inicia con una dosis única de 110 mg entre 1-4 horas después de la cirugía. Pero debe retrasarse si la hemostasia no está asegurada. Si el mismo día de la intervención no se administra DE, la dosis inicial pasa a ser 220 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, con más de 75 años de edad o que estén en tratamiento con amiodarona debe reducirse la dosis hasta 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) una vez al día.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

DE es un profármaco sin actividad farmacológica que, tras su administración oral, se transforma rápida y completamente en Dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en hígado. El Dabigatrán es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina. De ese modo impide la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de la coagulación y, consecuentemente, la formación de trombos. Actúa sobre la trombina libre y la unida a fibrina e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina.

En individuos sanos la biodisponibilidad absoluta de DE tras su administración oral fue del 6,5% y no se vio afectada por los alimentos. Se absorbe rápidamente y alcanza la C_{max} en 2 horas, aunque este tiempo aumenta 2 horas más en presencia de alimentos. La absorción postoperatoria se enlentece alcanzándose la C_{max} a las 6 horas, pero se normaliza en los días posteriores. La vida media se sitúa en 12-14 horas, que también se extiende ligeramente en el postoperatorio. Se elimina fundamentalmente por orina (85%) e inalterado.

EFICACIA CLÍNICA¹

La eficacia de DE se justificó en dos ensayos clínicos en fase III, aleatorizados y doble ciego, con pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva.

Ambos estudios trataron de demostrar la no inferioridad de DE frente a enoxaparina. Para lo que los pacientes se dispusieron en tres grupos paralelos. Uno de ellos se trató con 40 mg subcutáneos de enoxaparina a partir del día antes de la intervención y los días posteriores. Los dos restantes recibieron dosis iniciales de 75 ó 110 mg oral entre 1-4 horas después de la intervención, seguidas de 150 ó 220 mg diarios, respectivamente.

Con un seguimiento entre 12 y 14 semanas, la variable principal de valoración fue la combinación de TEV total (que incluye embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda proximal (TVPP) y distal, ya fuera sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa. La variable secundaria fue TEV mayor (EP y TVPP) y muerte relacionada con TEV.

En el ensayo RE-MODEL² (n=2076), con pacientes sometidos a ARP, el tratamiento se aplicó entre 6 y 10 días. La variable principal ocurrió en el 36,4%, 40,5% y 37,7% de los pacientes

tratados respectivamente con 220 y 110 mg de DE y con 40 de enoxaparina. DE no fue inferior a enoxaparina, atendiendo al límite fijado para la diferencia de riesgo DE-enoxaparina en la variable principal (9,2%). La diferencia de riesgo fue -1,3% (IC 95% -7,3 a 4,6) para DE 220 mg y 2,8% (IC 95% -3,1 a 8,7) para DE 110 mg.

En el ensayo RE-NOVATE³ (n=3463), con pacientes intervenidos de ACP, el tratamiento se aplicó durante un periodo de 28-35 días. La variable principal ocurrió en el 6,0%, 8,6% y 6,7% de los pacientes tratados con 220 y 110 mg de DE y con 40 de enoxaparina respectivamente. DE no fue inferior a enoxaparina, atendiendo al límite fijado para la diferencia de riesgo en la variable principal (7,7%). La diferencia de riesgo fue -0,7% (IC 95% -2,9 a 1,6) para DE 220 mg y 1,9% (IC 95% -0,6 a 4,4) para DE 110 mg.

La evaluación de DE incluyó un tercer ensayo en fase III con un diseño y objetivos muy parecidos a los anteriores, pero en el que DE no pudo demostrar no inferioridad frente a 30 mg dos veces al día de enoxaparina en ARP. Esta dosis es superior a la autorizada en la Unión Europea para esta indicación, aunque sea la aprobada en EEUU y Canadá. En este ensayo, la incidencia de la variable principal del estudio fue superior con DE. Esa diferencia fue estadísticamente significativa y clínicamente importante⁴.

EFFECTOS ADVERSOS¹

El perfil de seguridad de DE fue similar al de enoxaparina. En este sentido, no hubo diferencias significativas en la aparición de episodios hemorrágicos totales (14%), variable principal de seguridad, ni en la frecuencia de aparición de episodios hemorrágicos mayores, que se presentaron en el 1,8%, 1,3% y 1,5% para DE 220 y 110 mg y enoxaparina. Aunque en números absolutos se presentaron más con 220 mg de DE.

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de hepatotoxicidad, causa de la retirada del mercado de Ximelagatrán -primer inhibidor oral de la trombina-, ni en la de eventos coronarios agudos.

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos, constipación e insomnio, pero sin diferencias con enoxaparina. En cambio, las diferencias sí fueron significativas en contra de DE en la presentación de edema periférico (6,4%-5,9%), secreción de heridas (7,0%-4,7%) e hipokalemia (1,6%-0,9%).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

DE está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Así como en pacientes con insuficiencia renal (IR) grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min); hemorragia activa o riesgo de la misma; hemostasia alterada; insuficiencia hepática y tratamiento concomitante con quinidina.

No se recomienda el uso de DE en pacientes con una elevación de las enzimas hepáticas 2 veces por encima del límite superior de la normalidad.

DE debe emplearse con precaución, vigilando estrechamente la aparición de signos de sangrado o anemia, en pacientes con IR moderada (ACr 30-50 ml/min); con un peso menor de 50 kg; con más de 75 años o que usen concomitantemente DE y medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia como el caso de los antiinflamatorios no esteroideos de vida media superior a 12 horas.

No existe antídoto frente a Dabigatrán, y aunque es dializable, no existe experiencia clínica que asegure la eficacia. Debe asegurarse la diuresis.

INTERACCIONES¹

No se recomienda el uso conjunto de DE con otros anticoagulantes ni antiagregantes plaquetarios.

DE no se metaboliza en el hígado por lo que no se esperan interacciones de tipo farmacocinético con inductores e inhibidores del citocromo P450.

Sin embargo, Dabigatrán es un sustrato del transportador glicoproteína P (P-gp), por lo que interacciona en presencia de inhibidores potentes de la P-gp, aumentando la exposición sistémica a Dabigatrán, hasta el punto que su uso está contraindicado con quinidina y su dosis debe reducirse a 150 mg diarios cuando se emplea con amiodarona. Los inductores potentes tales como la Hierba de San Juan disminuyen dicha exposición.

CONCLUSIONES

DE es el único inhibidor directo de la trombina administrado por vía oral por el momento.

La eficacia en prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos se ha establecido en estudios de no inferioridad frente a enoxaparina subcutánea en pacientes sometidos a cirugía programada de reemplazo tal de cadera o rodilla. Sin embargo, esos ensayos presentaron algunas limitaciones. En concreto, los criterios de exclusión de pacientes (cualquier diátesis hemorrágica, antecedentes de enfermedad intracraneal aguda o ictus hemorrágico, cirugía mayor, hipertensión no controlada o infarto de miocardio en los 3 meses previos, hemorragia digestiva o urogenital, hepatopatía grave, elevación de las enzimas hepáticas más de dos veces los límites normales, insuficiencia renal grave, uso de AINEs de acción prolongada) y las características de los pacientes incluidos (baja proporción de

mayores de 75 años, de más de 90 kg de peso, con insuficiencia renal leve o moderada y alto porcentaje de no fumadores) conformaron una población poco representativa de la candidata real a someterse a dichas intervenciones. Por otra parte, los márgenes de inferioridad, aunque establecidos para asegurar unos resultados con una población reducida, se pueden juzgar demasiado amplios, pues confieren un cierto grado de incertidumbre a la hora de extrapolar las conclusiones al ámbito clínico. En este sentido, esos márgenes pueden considerarse válidos en la medida que la mayoría de los eventos relacionados con la variable principal son venográficos asintomáticos. Pero, al mismo tiempo, podrían enmascarar y dejar de valorar eventos de gran importancia clínica incluidos en la variable principal, sobrevalorando la eficacia de Dabigatrán⁵.

La seguridad de DE aunque se mostró igualmente comparable a enoxaparina no queda suficientemente asegurada. En este sentido, las diferencias numéricas observadas en la aparición de eventos hemorrágicos graves, aunque no significativas, invitan a reflexionar sobre su trascendencia clínica, si tenemos en cuenta el escaso número de participantes en los ensayos y la frecuencia tan baja de aparición de dichos efectos adversos.

Nos encontramos pues ante una alternativa a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) subcutáneas en las indicaciones autorizadas, que por la duración recomendada del tratamiento, entre 10 y 35 días, puede hacer recomendable la prescripción del tratamiento completo al alta hospitalaria⁶, y con un precio mayor aunque con la conveniencia de su administración oral, lo que en cualquier caso supone una APORTACIÓN MODESTA al arsenal terapéutico.

COSTE

| Principio Activo | Presentación (PVPE ^d) | Dosis profilaxis TEV ^A | | Coste día mantenimiento profilaxis € |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|---|--------------------------------------|
| | | Inicio | Mantenimiento | |
| Dabigatrán: Pradaxa® | 75 mg / 110 mg 10 cáp. (27,63) | 110 mg | 220 mg | 5,53 |
| | 75 mg / 110 mg 30 cáp. (82,29) | | | 5,49 |
| | 75 mg / 110 mg 60 cáp. (158,19) | | | 5,27 |
| Enoxaparina: Clexane® | 20 mg / 2.000 UI 10 jer. (22,85) | 4.000 UI | 4.000 UI / 24 h | 4,57 |
| | 40 mg / 4.000 UI 10 jer. (44,29) | (ant) | | 4,43 |
| Dalteparina: Fragmin® | 2.500 UI 10 jer. (20,08) | 2.500 UI (2-4 h ant. y 12 h desp.) | 5.000 UI / 24 h ó 2.500 UI / 12 h | 4,02 |
| | 2.500 UI 25 jer. (46,08) | | | 3,69 |
| | 5.000 UI 10 jer. (38,79) | | | 3,88 |
| | 5.000 UI 25 jer. (89,08) | | | 3,56 |
| Nadroparina Fraxiparina® | 2.850 UI 10 jer. (21,03) | Si < 70 Kg 2.850 UI | Si < 70 Kg 3.800 UI / 24 h | 2,81 |
| | 3.800 UI 10 jer. (28,12) | 12 h ant hasta 3 ^{er} día | | |
| Bemiparina Hibor® | 3.500 UI 10 jer. (46,55) | Si > 70 Kg 3.800 UI 12 h ant hasta 3 ^{er} día | Si > 70 Kg 5.700 UI / 24 h | 4,09 |
| | 3.500 UI 30 jer. (120,56) | 3.500 UI (2 h ant. ó 6 h desp.) | 3.500 UI / 24 h | |

† BOT

▲ Ficha Técnica. Disponibles en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>,

BIBLIOGRAFÍA

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Pradaxa®, DCI: Dabigatrán. 2ª Revisión. Publicado 26/02/2009. Product Information. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-es.pdf>
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kálebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparina for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2178-85. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparina for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949-56. doi:10.1016/S0140-6736(07)61445-7
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Pradaxa®, DCI: Dabigatran. 3ª Revisión. Publicado 10/03/2009. Scientific discussion. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en6.pdf>
- Denby A. Dabigatran (Pradaxa) for the prevention of venous thromboembolism. London New Drug Group (UKMI). APC/DTC. Briefing Document 2008. Disponible en URL: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Dabigatran-Pradaxa-for-the-prevention-of-venous-thromboembolism/?query=dabigatran&rank=5>
- Puigventós F, Periañez L. Dabigatran. Prevención de tromboembolismo en cirugía electiva de sustitución de prótesis de rodilla y de cadera. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Dureta. Rev. 14/04/2009. Disponible en URL: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALDABIGATRAN2.doc>

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Campos Aguilera, F., Carrión Horcajadas, J.L., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, Mª I., y Vergara Martín, J.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28071 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 846-09-002-0