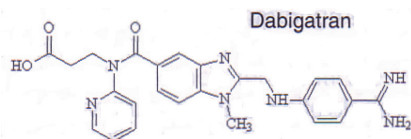


DABIGATRÁN (DOE)

1. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Principio activo (DCI)



Presentaciones

Pradaxa 75 mg y 110 mg, 10 cápsulas.
Pradaxa 75 mg y 110 mg, 30 cápsulas.
Pradaxa 75 mg y 110 mg, 60 cápsulas.

Nombre comercial (laboratorio)

Pradaxa® (Boehringer Ingelheim)

Grupo terapéutico (ATC)

B01AE . Sangre y órganos hematopoyéticos. Antitrombóticos: inhibidores directos de la trombina.

Posología

CIRUGÍA DE RODILLA
DÍA DE LA INTERVENCIÓN

110mg

110mg 1-4 horas tras la intervención

DÍAS 2-10

110 mg }
110 mg } UNA VEZ AL DÍA

220 mg dosis total diaria

CIRUGÍA DE CADERA
DÍA DE LA INTERVENCIÓN

110mg

110mg 1-4 horas tras la intervención

DÍAS 2-35

110 mg }
110 mg } UNA VEZ AL DÍA

220 mg dosis total diaria

Excipientes de declaración obligatoria

Colorante E110 amarillo anaranjado

Condiciones de dispensación

Con receta médica. Aportación reducida.

Situación en el Servicio Murciano de Salud

No incluido en ninguna de las Guías Farmacoterapéuticas de Área de la Región de Murcia.

Fecha de autorización por la EMEA

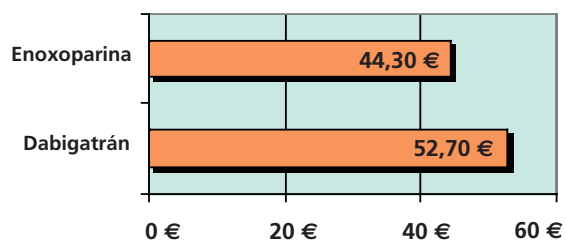
Marzo 2008

Fecha de comercialización

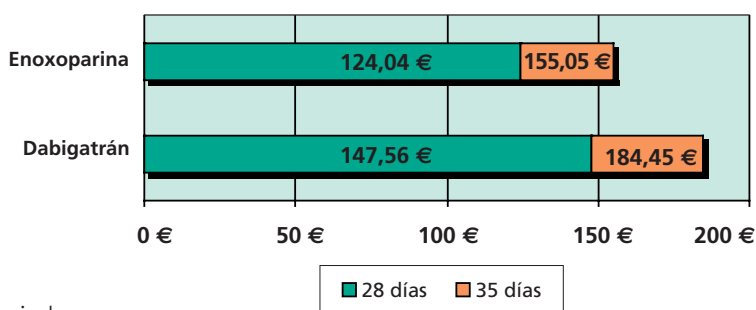
Diciembre 2008

Coste tratamiento

Coste Tratamiento para 10 días
en artroplastia de rodilla



Coste Tratamiento para 28 y 35 días
en artroplastia de cadera



Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Las **Evaluaciones Farmacoterapéuticas**, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

INNOVACIÓN: MODERADA. Aporta alguna mejora.

La principal innovación es la vía de administración (vía oral) respecto al tratamiento disponible para la misma indicación terapéutica.

◆ SIN INNOVACIÓN
◆◆ INNOVACIÓN MODERADA
◆◆◆ INNOVACIÓN IMPORTANTE

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, programadas en ambos casos.

2.2. Mecanismo de acción

Dabigatrán¹ es un potente inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina. Actúa a nivel del factor IIa (trombina) en la cascada de la coagulación, enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina, impidiendo el desarrollo de trombos. El fármaco inhibe tanto la trombina libre como la unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina. Como consecuencia de ello, dabigatrán incrementa el tiempo de coagulación de una forma dosis y tiempo-dependiente.

2.3. Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas tras la realización de la cirugía y siempre que la hemostasia esté asegurada, con una única cápsula de 110mg, continuándose con 2 cápsulas de 110mg al día durante 10 días cuando se implanta una prótesis de rodilla y de 28-35 días en el caso de prótesis de cadera, no excediéndose de 300mg al día. En pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis recomendada es de 75mg inicialmente, seguidos de 150mg una vez al día⁶.

2.4. Farmacocinética

Dabigatrán etexilato es un profármaco que se metaboliza en hígado y plasma por esteratasas en dabigatrán, la forma activa. La biodisponibilidad es baja, aproximadamente un 6,5%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas en el primer día postoperatorio debido a factores relacionados con la propia cirugía. En días posteriores la absorción es rápida y la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza 2 horas después de la administración del medicamento. Presenta una baja unión a proteínas plasmáticas (35%) y una semivida de 14-17 horas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. Se elimina principalmente por orina (85%).

aleatorizados, doble ciego, de no inferioridad controlados con un comparador estándar, enoxaparina, realizados en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla o cadera, para prevenir el riesgo de tromboembolismo venoso asociado a estas intervenciones. Los ensayos RE-MODEL³ y RE-NOVATE⁴, son pivotaes y comparan dabigatrán con la dosis de enoxaparina 40mg/día, mientras, que el ensayo RE-MOBILIZE⁵ lo compara con la dosis de 30 mg/12 horas. En los ensayos RE-MODEL y RE-NOVATE, dabigatrán (D) fue administrado entre 1 y 4 horas tras la intervención quirúrgica, con dosis de 150mg (D150) o 200mg (D220) al día y enoxaparina (EN) se administró 12 horas antes de la intervención a una dosis de 40mg.

El criterio primario de eficacia empleado consistió en la variable combinada de pacientes con al menos un episodio de TEV y la de muertes provocadas por cualquier causa. Se consideraron episodios de TEV cualquier evento tromboembólico, tanto distal como proximal, incluyendo embolismo pulmonar (EP), trombosis venosa profunda, sintomática o asintomática, confirmada clínicamente por venografía.

Como criterio secundario de eficacia se empleó la variable combinada de pacientes con algún episodio de tromboembolismo mayor (embolismo pulmonar y TEV proximal) y de muertes por causas relacionadas con TEV, esta variable es la que actualmente recomienda la EMEA.

El estudio RE-NOVATE⁴ se realizó en 3.494 pacientes sometidos a artroplastia de cadera, administrándoseles dabigatrán oral en dosis de 220mg/día o de 150mg/día o enoxaparina subcutánea en dosis de 40mg/día, durante un periodo de 28 a 35 días. El estudio RE-MODEL³, se llevo a cabo en 2.101 pacientes sometidos a cirugía de sustitución de rodilla y realizado con las mismas dosis de ambos fármacos durante 6-10 días. El resultado de eficacia primaria (TEV total y mortalidad por todas las causas) y secundaria (TEV mayor y muerte por causa relacionada con TEV) resultó ser similar en todos los grupos, no observándose diferencias estadísticamente significativas en la variable principal ni en la secundaria, los resultados de los mismos se presentan en la Tabla 1.

El ensayo REMOBILIZE⁵ realizado en cirugía de reemplazo de rodilla comparó dabigatrán 220mg y 150mg al día con enoxaparina 30mg dos veces al día. Este ensayo no consiguió demostrar la no inferioridad de dabigatrán, aunque hay que destacar que se utilizó una dosis de enoxaparina superior a la estándar en nuestro medio y que el tiempo de inicio del tratamiento con enoxaparina fue diferente a la práctica habitual.

3. EFICACIA

La eficacia y seguridad clínica de dabigatrán han sido contrastadas mediante tres ensayos clínicos² (fase III)

Tabla 1

		VARIABLE 1 ^{aria}			VARIABLE 2 ^{aria}		
		D(220mg)	D(150mg)	EN(40mg)	D(220mg)	D(150mg)	EN(40mg)
RE-NOVATE ⁴ Cirugía cadera	N= 3.494 (95% IC) valor - p*	6.0% (4.5-7.6) <0.0001	8.6% (6.7-10.4) <0.0001	6,7% (5.1-8.3)	3.1% (2.0-4.2)	4.3% (2.9-5.6)	3.9% (2.7-5.2)
RE-MODEL ³ Cirugía rodilla	N= 2.101 (95% IC) valor - p*	36.4% (32.2-40.6) 0.0003	40.5% (36.3-44.7) 0.017	37.7% (33.5-41.9)	2.6% (1.2-3.9)	3.8% (2.2-5.4)	3.5% (1.9-5.1)

4. SEGURIDAD

4.1. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Hemorragia activa clínicamente significativa y lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia. Alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia. Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. Tratamiento concomitante con quinidina.

4.2. Precauciones

Dabigatrán podría favorecer la aparición de hemorragias sobre todo en pacientes con enfermedades asociadas con trastornos de la coagulación. Existe riesgo de hematoma epidural o espinal en pacientes que toman otros anticoagulantes o que tienen un catéter espinal permanente, en donde la primera dosis de dabigatrán hay que suministrarla 2 h después de retirar el catéter. Antes de cambiar a un anticoagulante parenteral se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis de dabigatrán.

En ancianos y pacientes con peso corporal menor de 50kg o mayor de 110kg, la experiencia con la posología recomendada es muy limitada. En menores de 18 años, embarazo y lactancia no se recomienda su uso debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

En insuficiencia renal moderada la dosis recomendada es de 150 mg/día. En caso de insuficiencia hepática no se recomienda su uso en pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad. No se requiere la monitorización en el paciente tratado con dabigatrán, pero si es conveniente realizar un examen hepático antes de su uso.

Contiene un excipiente de declaración obligatoria, el colorante amarillo anaranjado (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

4.3. Interacciones farmacológicas

Se han descrito interacciones de dabigatrán con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, trombolíticos, antagonistas de la vitamina K y con antiinflamatorios no esteroideos, porque podrían incrementar el riesgo de hemorragia.

Dabigatrán es sustrato de la glicoproteína-P, por lo hay que tener precaución con la administración simultánea de fármacos inhibidores de la glicoproteína-P (Verapamilo, y Claritromicina) o inductores (Rifampicina o Hierba de San Juan), ya que pueden afectar a la exposición sistémica a dabigatrán.

Amiodarona es un potente inhibidor de la glicoproteína-P, por lo que ocasiona un aumento de la C_{max}(50%) de dabigatrán. El efecto de amiodarona podría persistir durante semanas tras su retirada, debido a su prolongada semivida, por lo que los pacientes que hayan recibido este fármaco deberán seguir dosis de mantenimiento de 150mg/24 horas de dabigatrán.

4.4. Reacciones adversas

En cuanto a la incidencia de efectos adversos en los ensayos clínicos, no hubo diferencias significativas para los diferentes grupos de tratamiento, siendo las más frecuentes, náuseas (22.4%), vómitos (16,5%) estreñimiento (11,7%), insomnio (8,0%), secreción de herida (7%) y edema periférico (6,5%).

La hemorragia es el problema más importante que conlleva el tratamiento con los anticoagulantes utilizados después de cirugía, y no existe un antídoto para dabigatrán.

Respecto a la incidencia de episodios hemorrágicos de cualquier intensidad tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dabigatrán y enoxaparina, siendo de un 14% la incidencia de hemorragia mayor o menor. Las tasas de pacientes con eventos hemorrágicos graves que requirieron la transfusión de más de 2 unidades de sangre fueron del 1,58% en el grupo de dabigatrán con dosis de 220mg, 0,75% con dabigatrán de 150mg y del 1,13% con enoxaparina. Se suspendió el tratamiento debido a las hemorragias en el 0,16% de los tratados con dabigatrán de 220mg y en el 0,05% con dabigatrán de 150mg y enoxaparina, mientras que hubo que reoperar debido a hemorragia en el 0,27% con dosis de 220mg de dabigatrán y en el 0,21% con dabigatrán de 150mg y enoxaparina.

Las tasas de efectos adversos graves fueron respectivamente del 6,6% con dabigatrán de 220mg, 7,2% con dosis de 150mg de dabigatrán y del 6,8% con enoxaparina, descontinuándose el tratamiento por este motivo en el 6,1% de los pacientes tratados con dosis de dabigatrán de 220mg, 5,4% con dosis 150mg y 5,3% con enoxaparina.

5. EVALUACIÓN ECONÓMICA

En la tabla 2 se presentan los costes diarios de tratamiento profiláctico con los diferentes agentes antitrombóticos para la misma indicación terapéutica.

En la tabla 3 se muestra el coste incremental de dabigatrán respecto a la terapia de referencia, sólo considerando el coste del medicamento. No se ha calculado el coste de administración de la heparina subcutánea donde podría considerarse el tiempo de enfermería de aquellos pacientes que lo precisen en servicios domiciliarios.

Tabla 2 - Coste/DDD

Dosis/diaria	Dabigatrán	Enoxaparina	Dalteparina	Tinzaparina	Fondaparinux	Desuridina
Dosis/diaria*	220 mg (0)	40 mg (sc)	5000UI (sc)	4.500UI (sc)	2,5 mg (sc)	30 mg (sc)**
Coste/diario	5,27 €	4,43 €	3,88 €	4,78 €	13,61 €	35,08 €

* En cirugía ortopédica. ** Durante un máximo de 12 días.

Tabla 3 - Coste/Tratamiento

	Dabigatrán 220 mg	Enoxaparina 40 mg	Coste incremental vs Enoxaparina
Tratamiento 10 días en artroplastia de rodilla	52,7 €	44,3 €	+8,4 €
Tratamiento 28 días en artroplastia de cadera	147,56 €	124,04 €	+23,52 €
Tratamiento 35 días en artroplastia de cadera	184,45 €	155,05 €	+29,4 €

6. CONCLUSIONES

- La eficacia de dabigatrán en profilaxis de enfermedad tromboembólica tras cirugía de reemplazo total de rodilla o cadera se ha comparado con enoxaparina demostrando no ser inferior. 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.
- La extrapolación de los resultados de eficacia y seguridad a la población general presenta algunas limitaciones ya que el porcentaje de pacientes incluidos en los ensayos con factores de riesgo y comorbilidades de TEV fue más bien bajo.
- La principal ventaja terapéutica de dabigatrán es la administración oral, ya que constituye una innovación dentro de la terapia anticoagulante, respecto a la administración subcutánea de las heparinas de bajo peso molecular o del fondaparinux.
- Dabigatrán podría lograr una mayor adherencia al tratamiento en el medio extrahospitalario, al evitar posibles problemas de tolerancia derivados de la aparición de hematomas por la administración subcutánea de heparinas de bajo peso molecular.
- El coste de dabigatrán es algo superior al de las heparinas de bajo peso molecular. En el medio ambulatorio si se tiene en cuenta la duración limitada de los tratamientos, el posible aumento de adherencia y el ahorro en costes de enfermería, el impacto económico podría no ser tan relevante.

Fuentes secundarias

NICE⁷: Dabigatrán se recomienda como una opción para la prevención primaria de cirugía mayor ortopédica. Se considera una opción coste-efectiva de forma similar a otros tratamientos efectivos recomendados por NICE como son las heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Pradaxa®. European Medicines Agency. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-es.pdf>.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Pradaxa® DCI dabigatrán. EMEA/H/C/557; 2005.3.
3. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemostasis* 2007; 5:2178-85.
4. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non inferiority trial (RE-NOVATE). *Lancet* 2007; 370:949-56.
5. The RE-MOBILIZE Writing Committee: Oral Thrombin Inhibitor Dabigatrán Etexilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *The Journal of Arthroplasty* 2009; 24, 1: 1-9.
6. Chaplin S. and Frostick S. Dabigatran: oral prophylaxis for venous thromboembolism. *Prescriber* July 2008.
7. NICE: Nice technology appraisal guidance 157. Dabigatrán for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. Issue date. Set 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA157Guidance.pdf>.

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, M^a de los Ángeles Brage Tuñón, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera.

IMPRENTA REGIONAL- D.L.: MU-564-2006 - ISSN: 1234-5678

CENTRO DE INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.

Tel.: 968 36 66 45 / 44 - Fax: 968 36 59 40 e-mail: ciemps@listas.carm.es

Dirección: C/ Villaleal, 1-bajo - 30001 - Murcia Murciasalud: <http://www.murciasalud.es/ciemps>



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Consumo

Dirección General de Planificación,
Ordenación Sanitaria y Farmacéutica
e Investigación



Centro de Información
y Evaluación de Medicamentos
y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

