

### DABIGATRÁN ETEXILATO

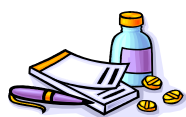
Primer inhibidor directo de la trombina administrado por vía oral.

#### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>(1)</sup>

Dabigatrán etexilato (DE) es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina, enzima clave en la cascada de la coagulación. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina, su inhibición impide la formación de trombos.

#### INDICACIONES<sup>(1)</sup>

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla.



#### POSOLOGÍA<sup>(1)</sup>

El tratamiento debe iniciarse dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una dosis inicial de 110 mg, y continuar el día siguiente con una dosis de mantenimiento de 220 mg, en forma de 2 cápsulas de 110 mg, administradas por vía oral una vez al día. La duración del tratamiento depende del tipo de intervención:

- Prótesis de rodilla: durante 10 días en total.
- Prótesis de cadera: durante 28-35 días en total.

Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos.

#### Poblaciones especiales

- Se recomienda reducir la pauta a una dosis inicial de 75 mg el primer día, y seguir con una dosis de mantenimiento de 150 mg, en forma de 2 cápsulas de 75 mg, en las siguientes situaciones:
  - Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (ClCr): 30-50 ml/min), debido a que la experiencia clínica es limitada.
  - Población anciana (>75 años), debido también a que la experiencia clínica es limitada.
  - Uso concomitante de amiodarona (ver interacciones).
- No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática.

#### FARMACOCINÉTICA<sup>(1)</sup>

Dabigatrán etexilato es un profármaco que se absorbe rápidamente tras la administración oral y se transforma en dabigatrán, molécula farmacológicamente activa, mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma e hígado. Presenta una baja unión a proteínas plasmáticas. Los estudios realizados indican que dabigatrán tiene un perfil farmacocinético/farmacodinámico predecible, lo cual permite el empleo de una pauta de administración a dosis fijas.

La excreción se produce predominantemente por vía renal, en forma de fármaco inalterado. No es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P450.

#### EFICACIA

Se han realizado 3 ensayos clínicos en fase III, randomizados, doble ciego y de similar diseño, para evaluar la eficacia y seguridad de dabigatrán etexilato en las indicaciones autorizadas: dos en cirugía de reemplazo de rodilla y uno en cirugía de reemplazo de cadera.

El objetivo de dichos estudios ha sido demostrar la no-inferioridad de dabigatrán etexilato en comparación con enoxaparina por vía subcutánea. La variable principal de eficacia ha sido una variable combinada de tromboembolismo venoso (TEV) total sintomático o asintomático (venográfico) y muerte por cualquier causa. También

Nº 1/ 2009

han evaluado como variable principal de seguridad la aparición durante el tratamiento de episodios hemorrágicos.

En los tres estudios se aleatorizaron a los pacientes en tres grupos: DE 220 mg, DE 150 mg y enoxaparina por vía subcutánea, independientemente de su función renal<sup>(2)</sup>. El seguimiento de los pacientes fue de 3 meses. Dos de ellos (RE-NOVATE y RE-MODEL) se llevaron a cabo en Europa con la pauta de profilaxis con enoxaparina recomendada de 40 mg una vez al día comenzando la noche anterior a la intervención, y el tercero (RE-MOBILIZE) se llevó a cabo en Estados Unidos, donde la pauta recomendada de enoxaparina en profilaxis es 30 mg administrado cada 12 horas, comenzando después de la intervención.

**RE-NOVATE<sup>(3)</sup> en cirugía de reemplazo de cadera:** incluyó 3.494 pacientes que fueron aleatorizados a un tratamiento de 28-35 días con DE 220 mg (n=1.157), DE 150 mg (n=1.174) o bien enoxaparina 40 mg una vez al día (n=1.162). La edad media de los pacientes de estudio fue de 65 años (Desviación estándar (SD): 10 años). Sobre la diferencia absoluta en las tasas de tromboembolismo venoso con enoxaparina en comparación con placebo, se definió un margen de no-inferioridad para la diferencia de tasas de tromboembolismo del 7,7%.

La principal causa de exclusión en la evaluación fue la falta de datos fleboográficos adecuados. Se produjeron episodios de la variable de eficacia en 60 de 897 pacientes del grupo enoxaparina (6,7%) frente a 53 de 880 pacientes del grupo DE 220 mg (6,0%) (diferencia absoluta: -0,7%, IC95%: -2,9 a 1,6%) y 75 de 874 pacientes del grupo DE 150 mg (8,6%) (diferencia absoluta 1,9%; IC95%: -0,6% a 4,4%). Ambas dosis fueron, pues, no-inferiores a enoxaparina según el criterio de no-inferioridad especificado en el ensayo.

**RE-MODEL<sup>(4)</sup> en cirugía de reemplazo de rodilla:** incluyó 2.076 pacientes que fueron aleatorizados a un tratamiento durante 6-10 días con DE 220 mg (n=694), DE 150 mg (n=708) o enoxaparina 40 mg una vez al día (n=699). La edad media de los pacientes de estudio fue de 68 años (SD: 9 años). Al igual que en el ensayo anterior, la principal causa de exclusión en la evaluación de los pacientes fue la falta de datos fleboográficos adecuados. Se definió un margen de no-inferioridad para la diferencia de tasas de tromboembolismo del 9,2%.

Se produjeron episodios de la variable de eficacia en 193 de 512 pacientes del grupo enoxaparina (37,7%), frente a 183 de 503 pacientes del grupo DE 220 mg (36,4%) (diferencia absoluta -1,3%, IC95%: -7,3 a 4,6%) y 213 de 526 pacientes del grupo DE 150 mg (40,5%) (diferencia absoluta: 2,8%, IC95%: -3,1 a 8,7%). Ambas dosis fueron, pues, no inferiores a enoxaparina según el criterio de ausencia de inferioridad especificado en el ensayo.

**RE-MOBILIZE<sup>(5)</sup> en cirugía de reemplazo de rodilla:** incluyó 2.615 pacientes que fueron aleatorizados a DE 220 mg (n=862), DE 150 mg (n=877) o enoxaparina 30 mg administrado dos veces al día. La variable combinada de tromboembolismo venoso ocurrió con mayor frecuencia en los grupos de DE 220 mg y DE 150 mg respecto a enoxaparina (31,1%, 33,7% y 25,3% respectivamente). Los resultados, sin embargo, no son extrapolables a nuestro medio, ya que tanto el tiempo de inicio de DE como la dosis de enoxaparina son diferentes a los recomendados.

En los tres ensayos, los criterios de exclusión de los 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) fueron muy extensos, lo que cuestiona la validez externa de los mismos.

La seguridad y eficacia de DE a largo plazo y en otras indicaciones aún no ha sido establecida. Se encuentran en marcha estudios con DE en prevención de infarto en fibrilación auricular o en el tratamiento agudo de la enfermedad tromboembólica<sup>(6)</sup>.

## SEGURIDAD

### Efectos secundarios<sup>(1)</sup>

Los efectos secundarios observados con más frecuencia han sido los **episodios de sangrado**, presentándose en un 14% de los pacientes, sin diferencias entre los tres grupos, si bien la frecuencia de episodio hemorrágico mayor fue baja igualmente en los tres grupos (1,8% DE 220 mg, 1,3% DE 150 mg y 1,5% enoxaparina).

Otros efectos adversos encontrados con frecuencia son: vómitos, náusea, estreñimiento, insomnio, edema periférico y secreción de la herida.

En caso de sobredosis, no existe un antídoto para dabigatrán y, aunque es dializable, no se dispone de experiencia clínica que demuestre esta actuación.

Debido al antecedente del ximelagatrán, medicamento del mismo grupo retirado del mercado por su toxicidad hepática, en todos los pacientes incluidos en los ensayos se ha estudiado su **funcionalidad hepática**<sup>(6)</sup>. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la incidencia de hepatotoxicidad de DE en comparación con enoxaparina en la duración del tratamiento estudiado.

La frecuencia de eventos coronarios agudos fue baja y no hubo diferencias significativas entre los grupos. Esto sugiere una falta de evidencia del llamado efecto rebote en la coagulación después de suspender el tratamiento.

### Contraindicaciones y precauciones<sup>(1)</sup>

#### Se encuentra contraindicado en:

- Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min).
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia.
- Alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.

#### Se recomienda precaución en:

- Pacientes con elevación de las enzimas hepáticas más de dos veces los límites normales. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos por lo que no se recomienda su uso.
- Pacientes con enfermedades asociadas con un mayor riesgo de hemorragia: se recomienda una estrecha monitorización clínica, en busca de signos de sangrado o anemia.
- Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alta y con factores de riesgo intrínsecos de episodios tromboembólicos.

**Embarazo y lactancia:** no existen datos suficientes sobre su uso en mujeres embarazadas, así como del efecto de DE en el lactante, por lo que no se recomienda su uso. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con DE.

### Interacciones<sup>(1)</sup>

Dabigatrán etexilato y dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450, por lo que no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con su metabolismo.

En relación a los **antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**, sobre todo los **de vida media larga** (mayor de 12 horas), debido al riesgo de hemorragia, se recomienda una estrecha vigilancia en caso de uso concomitante.

DE es un sustrato de la proteína transportadora glicoproteína-P (GL-P), por lo que debe tenerse especial precaución con **los inhibidores potentes de GL-P** (verapamilo, claritromicina, amiodarona (ver posología), etc.) e inductores (Hierba de San Juan, rifampicina).

## CONCLUSIONES

1. Dabigatrán etexilato (DE) es el primer inhibidor directo de la trombina administrado por vía oral, y está autorizado en la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla.
2. La eficacia de DE se ha evaluado en tres ensayos que han demostrado la no-inferioridad de DE en comparación con enoxaparina por vía subcutánea en la población de estudio.
3. La selección de los pacientes, con los criterios de exclusión establecidos, conforman una población de estudio poco representativa de la población candidata a operaciones de reemplazo de rodilla, y sobre todo, de cadera.
4. Los estudios han sido de corta duración, dada su indicación, por lo que no está establecida la eficacia y seguridad a largo plazo ni para otras indicaciones.

PRESENTACIONES COMERCIALES		PVP* (€)
PRADAXA <sup>®</sup> 75 mg.	10 cápsulas	27,63
PRADAXA <sup>®</sup> 110 mg		
PRADAXA <sup>®</sup> 75 mg	30 cápsulas	82,89
PRADAXA <sup>®</sup> 110 mg		
PRADAXA <sup>®</sup> 75 mg	60 cápsulas	158,19
PRADAXA <sup>®</sup> 110 mg		

\*Precio de venta al público.

Receta médica. Financiado con aportación reducida.

#### Coste comparativo con otras alternativas disponibles:

Principio activo	Dosis tratamiento	Cirugía rodilla 10 días	Cirugía cadera 28-35 días
Dabigatrán etexilato	110 mg día 1, después 220 mg /24 h v.o.	55,26 €	158,19 €-185,82 €
Enoxaparina	40 mg /24 h s.c.	44,29 €	117,08 €-161,37 €
Dalteparina	5000 UI /24 h s.c.	38,79 €	127,87 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis Diciembre 2008.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Pradaxa<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo. <https://sinaem4.aged.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. Technology appraisal guidance 157.2008.
3. Eriksson BI, Dahl O, Rosencher N et al. Dabigatrán etexilato versus enoxaparina for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double blind, non-inferiority trial. Lancet 2007; 370: 949-56.
4. Eriksson BI, Dahl O, Rosencher N et al. Oral dabigatrán etexilato versus subcutaneous enoxaparina for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007; 5: 2178-85.
5. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatrán etexilato versus North American enoxaparina regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty 2009; 24: 1-9.
6. London New Drug Group (UKMI). Dabigatran (Pradaxa) for the prevention of venous thromboembolism. APC/DTC Briefing Document 2008.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO



### MODESTA MEJORA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

#### Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/> ó Vindionet (Farmacia/Boletines)

**Autores:** Casado Casuso S.<sup>\*</sup>, Gómez Ugartondo E.<sup>\*\*</sup>, Díez Pérez EJ.<sup>\*\*\*</sup>, Sangrador Rasero A.<sup>†</sup>, Gutiérrez Pérez I.<sup>‡</sup>, Gutiérrez Revilla JI.<sup>§</sup>

<sup>(\*)</sup> Farmacéuticos Especialistas de Área de Atención Primaria. Gerencias Santander-Laredo, y Torrelavega-Reinosa. <sup>(\*\*)</sup> Residente de Farmacia Hospitalaria H.U. Marqués de Valdecilla. <sup>(\*\*\*)</sup> FEA Traumatología Hospital Comarcal Sierrallana.