

# Dabigatrán

## (**Pradaxa**<sup>®</sup>) en la prevención del ictus en fibrilación auricular Anticoagulante ante el fracaso de acenocumarol o warfarina

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

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos; fracción de eyección ventricular izquierda <40%; insuficiencia cardíaca sintomática  $\geq$  clase 2 escala NYHA; edad  $\geq$ 75 años o edad  $\geq$ 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

### Mecanismo de acción<sup>1</sup>

Es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible.

### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis habitual es 150 mg/12 h con o sin alimentos. Se debe disminuir a 110 mg/12h en pacientes mayores de 80 años y en los que tienen tratamiento concomitante con verapamil. En los pacientes entre 75 y 80 años o con insuficiencia renal moderada, gastritis, esofagitis, reflujo gastrointestinal o con mayor riesgo de hemorragia, la dosis se decidirá en función del riesgo tromboembólico y de hemorragia.

### Eficacia clínica

La indicación se basa en el estudio RE-LY<sup>3</sup> que incluyó 18.113 pacientes con FA con al menos un factor de riesgo de ictus. Se excluyeron los pacientes con: valvulopatía grave, ictus reciente, riesgo de hemorragia, CICr <30 ml/min, enfermedad hepática activa (incluyendo una elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior al valor normal) y embarazo.

Los grupos de tratamiento fueron: dabigatrán 110 mg/12h, dabigatrán 150 mg/12 h o warfarina a dosis ajustada. El dabigatrán y la warfarina fueron comparados de forma abierta. La mediana del seguimiento del ensayo fue de dos años<sup>3</sup> y la variable principal fue la aparición de ictus o episodio embólico sistémico.

El dabigatrán fue "no inferior" a warfarina. La dosis de 150 mg fue superior a warfarina: RAR= -1,1% (IC95%, -1,7% a -0,5%) a los dos años<sup>3</sup> (NNT=91). El beneficio de dabigatrán solo fue significativo en aquellos centros donde los pacientes tuvieron peor control del INR (TRT<66%) con warfarina<sup>4-6</sup>.

Hubo un menor número de hemorragias mortales en los pacientes tratados con dabigatrán 110 y 150 mg frente a warfarina. Respecto a la warfarina, el dabigatrán 110 presentó menos hemorragias graves mientras que con la dosis de 150 mg se observó un riesgo similar. El riesgo de hemorragia intracraneal fue menor con dabigatrán 110 y 150 mg, mientras que el riesgo de hemorragia gastrointestinal grave fue mayor con dabigatrán 150 frente a warfarina<sup>3</sup>. En los centros con buen control del INR (TRT > 66%) no se encontraron diferencias en la incidencia de hemorragias graves frente a warfarina de ninguna de las dos dosis<sup>6</sup>.

*Sólo si los antagonistas de la vitamina K no funcionan, y con dudas*

### Seguridad

#### Reacciones adversas<sup>1</sup>

Las tasas de abandonos fueron más elevadas con dabigatrán que con warfarina y el abandono por efectos adversos graves también fue mayor con ambas dosis de dabigatrán que con warfarina<sup>3</sup>.

Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en los grupos tratados con dabigatrán (dispepsia: 11,8% en dabigatrán 110 mg; 11,13% en dabigatrán 150 mg y 5,8% con warfarina)<sup>3</sup>. Las tasas anuales de infarto de miocardio fueron 0,74%, 0,72% y 0,53% para dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg y warfarina, respectivamente, con un RR= 1,38 (IC95%:1,00-1,91) en el caso de dabigatrán 150 frente a warfarina<sup>3</sup>. Un metanálisis publicado en enero de 2012 concluye que dabigatrán se asocia con un aumento del riesgo de infarto o síndrome coronario agudo del 33% (OR=1,33; IC95%:1,03-1,71) respecto a distintos controles (warfarina, enoxaparina o placebo)<sup>10</sup>.

**bit**

20  
1993-2013  
VEINTE AÑOS  
DE INFORMACIÓN  
INDEPENDIENTE

Ficha de **evaluación** terapéutica

[www.bit.navarra.es](http://www.bit.navarra.es) @BITNavarra.es

### Resumen

- El dabigatrán es un anticoagulante oral que no requiere monitorizar el tiempo de protrombina.
- En un ensayo abierto frente a warfarina, la dosis de 150 mg demostró una menor incidencia de ictus o episodios embólicos e igual incidencia de hemorragias graves. La dosis de 110 mg, una menor incidencia de hemorragias graves y sin diferencias en los ictus o episodios embólicos.
- En los centros con mejor control de la anticoagulación, no se encontraron diferencias en ictus o embolismo sistémico o en hemorragias graves con la warfarina.
- Tras su comercialización ha habido varias alertas sobre el riesgo de hemorragias y hay datos sobre un posible incremento de la incidencia de infartos.
- No hay comparaciones directas con otros nuevos anticoagulantes orales.

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. Esta información es susceptible de modificaciones en función de la evolución del conocimiento científico. Notifique las sospechas de reacciones adversas en [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

Warfarina (10 mg/24 h)		0,14
Acenocumarol (4 mg/24h)		0,12
Dabigatrán (150 mg/12h)		3,28

### Contraindicaciones<sup>1</sup>

Pacientes alérgicos a los excipientes (contiene colorante E110).

Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min), insuficiencia o enfermedad hepática. Hemorragia activa, lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia o alteración de la hemostasia.

Tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

Se debe evaluar la función renal (CrCl) antes de iniciar el tratamiento, cuando se sospeche una disminución de la función renal y al menos una vez al año, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o en pacientes mayores de 75 años.

Se recomienda precaución en caso de riesgo elevado de hemorragia y con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria, insuficiencia renal, pacientes con infarto de miocardio previo, prótesis valvulares cardíacas y en pacientes con peso corporal <50 kg.

### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

**Embarazo:** no utilizar excepto si fuera claramente necesario. **Lactancia:** contraindicado. **Insuficiencia renal:** contraindicado si ClCr < 30 ml/min y reducir la dosis en insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o alto riesgo de sangrado. **Insuficiencia hepática:** no se recomienda en pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la

normalidad. **Niños:** no está recomendado en menores de 18 años. **Ancianos:** entre 75 y 80 años con riesgo elevado de hemorragia o mayores de 80 años, disminuir la dosis a 110 mg/12h; en los mayores de 75 años hay que evaluar el CrCl antes de iniciar el tratamiento y posteriormente, como mínimo, una vez al año.

### Interacciones<sup>1</sup>

Se incrementa el riesgo de hemorragia con los anticoagulantes, antiagregantes, AINE, ISRS, duloxetina o venlafaxina.

Contraindicado con los Inhibidores potentes de gp-P: ketoconazol, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus sistémicos.

Precaución y estrecho seguimiento clínico con amiodarona, verapamilo, quinidina y claritromicina, en especial en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada.

Evitar la administración concomitante con inductores de gp-P (rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína) o con dronedarona.

### Plan de Riesgos de la EMA<sup>1</sup>

Incluye la evaluación del riesgo de sangrado en condiciones habituales de uso, alteraciones gastrointestinales, hipersensibilidad, hepatotoxicidad, infarto de miocardio y embolismo pulmonar.

### Lugar en la terapéutica

Los anticoagulantes orales son los medicamentos más utilizados para la prevención del ictus y embolia sistémica en paciente con fibrilación auricular. Su indicación se basa en la valoración del riesgo,

siendo el instrumento más recomendado la escala CHADS2. El tratamiento con antagonistas de la vitamina K manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0 ha demostrado ser efectivo, pero requiere una monitorización cuidadosa. El dabigatrán es un nuevo anticoagulante con el que se obvia esta necesidad.

En el ensayo abierto RE-LY se observó una menor incidencia de los embolismos con la dosis de 150 mg y una menor incidencia de hemorragias graves con la dosis de 110 mg, aunque el beneficio sólo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control del INR (<66%) con warfarina. Se han producido diferentes alertas sobre la incidencia de sangrados y existe una inquietud sobre el posible incremento del riesgo de infarto de miocardio. Estos datos hacen que informe de posicionamiento de la Agencia Española del Medicamento lo ciñan a los pacientes con mal control del INR en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Respecto a otros nuevos anticoagulantes, al no disponer de datos provenientes de comparaciones directas, no podemos concluir sobre su eficacia y seguridad relativas.

### Presentaciones

Pradaxa® 110 mg 30 cápsulas (49,17 €), 110 mg 60 cápsulas (98,35 €) y 150 mg 60 cápsulas (98,35 €)

Requiere visado para su administración.

### Bibliografía e informe completo

Disponible en [www.bit.navarra.es](http://www.bit.navarra.es)



Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea

