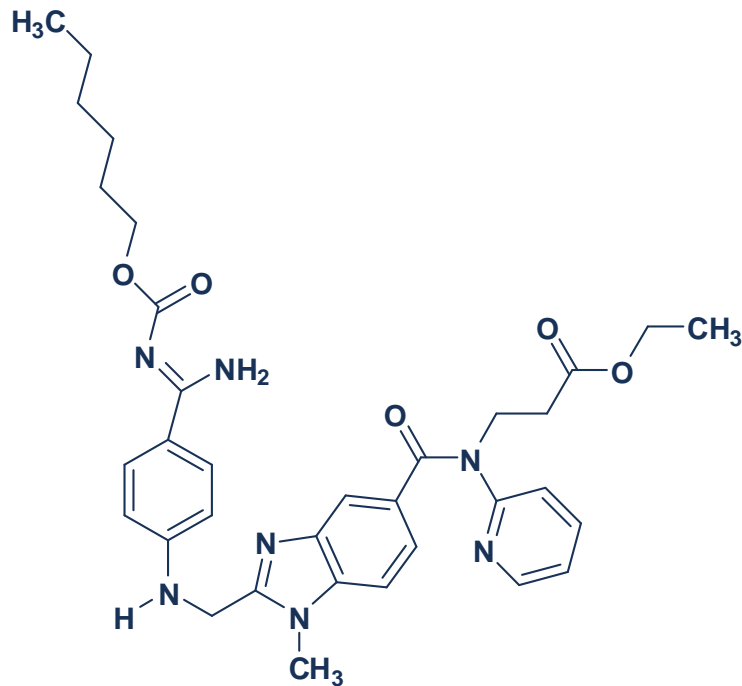


DABIGATRAN ETEXILATO

INFORME TÉCNICO



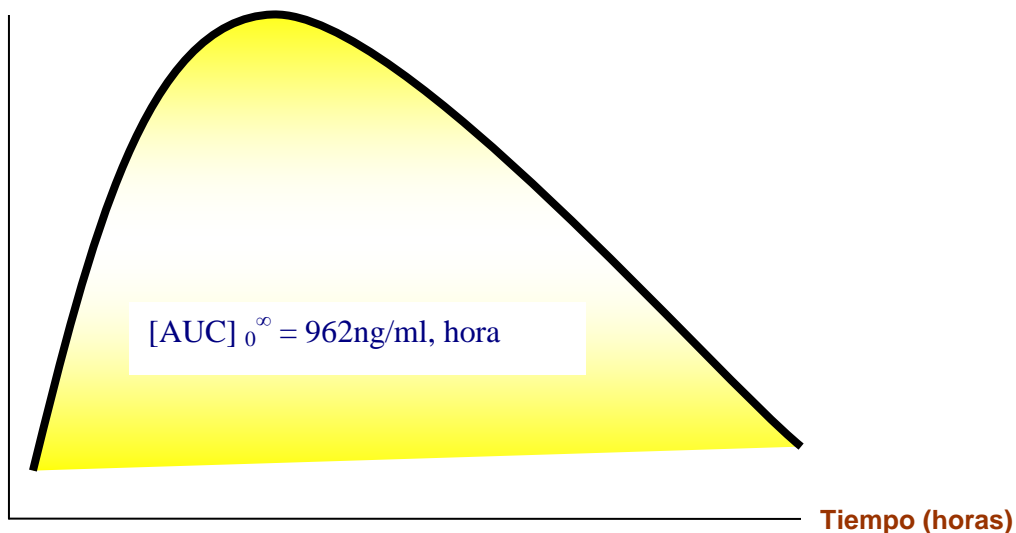
DABIGATRAN ETEXILATO

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS.-

INDICACIÓN	
Prevencción de los accidentes tromboembólicos venosos en adultos tras la cirugía de implantación de prótesis de cadera o rodilla.	
Prevencción del ictus que se desencadena por fibrilación auricular (desde noviembre, 2101).	
MECANISMO DE ACCIÓN	
Inhibición directa, selectiva y reversible de la trombina	
DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN	
Dosis y duración del tratamiento	220mg q.d. x 28 días (tras cirugía de implantación de prótesis de cadera)
	220mg q.d. x 10 días (tras cirugía de

	implantación de prótesis de rodilla).
Ruta de administración	Oral
FARMACOCINÉTICA (tras la administración de una dosis oral única en pacientes que han sufrido una implantación de prótesis de cadera)	
C _{MÁX}	75,8ng/ml
T _{MAX}	6,0 horas
AUC _{0[∞]} (Area Under Curve) – ver texto -	962ng/ml, hora
T _{1/2} (una vez logrado el estado de equilibrio en un régimen de dosis múltiples, en adultos o ancianos sanos, no en pacientes ortopédicos)	12 ↔ 17 horas
EFECTOS ADVERSOS (OBSERVADOS EN VARIOS ENSAYOS CLÍNICOS)	
Hemorragia, anemia	

**Concentraciones
Plasmáticas
(ng/ml)**



ASPECTOS FUNDAMENTALES DEL DABIGATRÁN ETEXILATO.-

- ✓ Dabigatran etexilato es un pro-fármaco del Dabigatrán. Administrado por vía oral, actúa como un inhibidor potente y selectivo de la formación de la trombina. Su actividad anticoagulante es función lineal de la concentración.

- ✓ La farmacocinética del Dabigatrán etexilato es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas.
- ✓ No se observan interacciones de tipo farmacocinético con Digoxina (sustrato de la glucoproteína P), Pantoprazol (inhibidor de la bomba de hidrogeniones); así como tampoco con fármacos que se metabolizan (son sustratos) del citocromo P450 hepático.
- ✓ En dos estudios clínicos con distribución aleatoria de los pacientes y con doble ocultación (doble-ciego), se comparó Dabigatrán etexilato (220mg *q.d.*) con Enoxaparina (40mg *q.d.*, subcutánea). Todos los pacientes habían sido sometidos a cirugía de prótesis de cadera o de rodilla. Los ensayos se plantearon como “estudios comparativos de no-inferioridad”. Y el criterio de valoración eran los accidentes venosos tromboembólicos durante el período duración de los ensayos. Los estudios mostraron que los resultados con Dabigatrán etexilato “no eran inferiores” a los que se obtuvieron en el grupo de pacientes tratados con Enoxaparina (40mg diarios, vía subcutánea). La incidencia de embolismo pulmonar o muerte por cualquier otra causa, fue $\leq 0,5\%$.
- ✓ Dabigatrán etexilato muestra excelente tolerancia en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica de prótesis de cadera o rodilla. La incidencia de hemorragia en el grupo de pacientes tratados con Dabigatrán etexilato es del mismo orden que en el grupo tratado con Enoxaparina.

Dabigatrán etexilato (Pradaxa®) se comercializa en España en envases de 10, 30 y 60 cápsulas de cada una de las dosificaciones 75mg y 100mg.

Dabigatrán etexilato forma parte de un grupo de fármacos que englobamos bajo el epígrafe de “inhibidores directos de la trombina”, cuyas principales características se resumen en la tabla siguiente:

	Hirudinas* recombinantes	Bivalirudina (Hirulog®)	Argatrobán Novastán®	Ximelagatrán Melagatrán Exanta®	Dabigatrán Pradaxa®
Administración	SC; IV	IV	IV	IV, SC (Melagatrán) OR (Ximelagatrán)	OR
T ^{1/2}	60 minutos (IV) 120 min. (SC)	25 minutos	45 minutos	2 → 3 h. (IV, SC) 3 → 5 h. (OR)	12 ↔ 17 h.
Clearance	Renal	Hepatorrena 1	Hepático	Renal	Renal

*: Las hirudinas recombinantes incluyen: Lepirudina (Refludan®) y Desirudina (Iprivask®).

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE TROMBOEMBOLISMO VENOSO.-

El tromboembolismo venoso es una complicación extremadamente grave tanto en pacientes hospitalizados como en aquellos dados de alta recientemente. Se presenta en >20% de los pacientes sometidos a cirugía mayor; y en >40% de los pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica. La incidencia de embolismo pulmonar mortal se estima en un 5% de todos los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos de alto riesgo. Es por esto que un tratamiento anticoagulante es esencial en estos grupos de pacientes; y aún más cuando se someten a técnicas quirúrgicas ortopédicas.

Hace algunos años, las heparinas de bajo peso molecular, con la adición, años más tarde de Fondaparinox sódico, desplazaron a las heparinas no-fraccionadas en la prevención del tromboembolismo venoso. Las ventajas de las heparinas de bajo peso molecular y del Fondaparinox, son una pauta de administración más cómoda (una única administración diaria), y que no precisan monitorización del tiempo de protrombina.

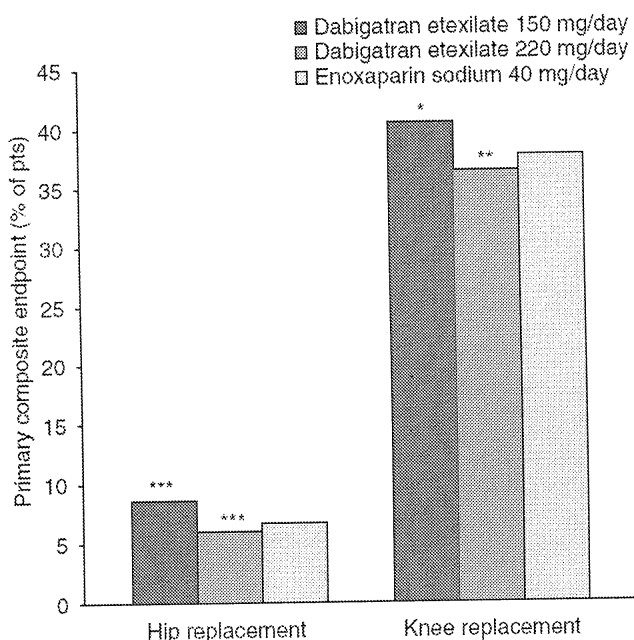
Los antagonistas de la vitamina K con estructura cumarínica, tales como la Warfarina y Acenocumarol, tienen la ventaja de su administración oral, pero precisan frecuentes ajustes de la posología en función de los parámetros de coagulación; además de sus numerosas interacciones con otros medicamentos y algunos alimentos.

Los “inhibidores directos de la trombina” (Dabigatrán etexilato, es uno de ellos), inhiben de modo reversible la trombina. La trombina (Factor IIa) es una proteína enzimática que cataliza la conversión del fibrinógeno → fibrina.

Dado que Dabigatrán no se absorbe por vía oral, se ha reformulado como Dabigatrán etexilato, para solventar este problema. Así pues, Dabigatrán Etexilato (Pradaxa®) es un pro-fármaco del verdadero principio activo, Dabigatrán.

En todos los países de la Unión Europea se ha aprobado su uso para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica de prótesis de cadera o rodilla. Y, desde noviembre de 2011, se ha incluido entre sus indicaciones la prevención del ictus causado por fibrilación auricular subyacente.

RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE EFICACIA TERAPÉUTICA.-



Eficacia de Dabigatrán etexilato en pacientes sometidos a cirugía de cadera (*hip*) o rodilla (*knee*). El histograma indica la incidencia total de accidentes tromboembólicos o muerte por cualquier causa (punto final primario combinado). Se trata de un estudio fase III (pre-comercialización del fármaco), con distribución aleatoria de pacientes (*randomizado*) y con doble ocultación (doble-ciego).

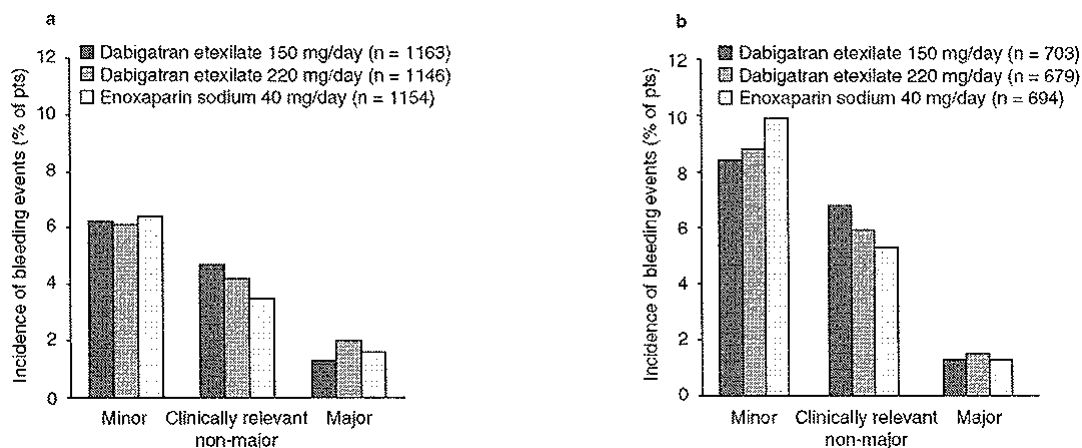
En el primer histograma se evaluó a pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera, distribuidos en tres grupos: (1) tratados con Dabigatrán etexilato oral 150mg *q.d.* (n= 874); (2) tratados con Dabigatrán etexilato oral 220mg *q.d.* (n= 880); (3) tratados con Enoxaparina sódica 40mg subcutánea *q.d.* (n= 897). La duración del estudio estuvo

condicionada por la duración habitual de la profilaxis post-quirúrgica del tromboembolismo: entre 28 días y 35 días.

En el segundo histograma se compararon los tratamientos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de prótesis de rodilla. Se establecen aquí también tres grupos de pacientes tratados respectivamente con: (1) Dabigatrán etexilato oral 150mg *q.d.* (n= 526); (2) Dabigatrán etexilato oral 220mg *q.d.* (n= 503); Enoxaparina sódica subcutánea 40mg *q.d.* (n= 512). Se consideraron como criterios, tanto el embolismo pulmonar como la trombosis venosa profunda, tanto sintomática como observada por técnicas venográficas.

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$; ***: $p < 0,0001$: intervalos de confianza para los estudios de “no-inferioridad” frente a Enoxaparina sódica.

RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE TOLERANCIA DEL DABIGATRÁN ETEXILATO.-



Accidentes hemorrágicos en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica de reemplazamiento protésico de cadera o rodilla. Los episodios hemorrágicos se clasifican como: menor, clínicamente relevante, pero no grave, y grave. Las gráficas muestran los resultados de ensayos clínicos con distribución aleatoria de los participantes y doble-ciego, en pacientes tratados con Dabigatrán etexilato oral a dosis diarias de 150mg ó 220mg; y Enoxaparina sódica 40mg diarios por vía subcutánea. La duración de los tratamientos para la prevención del tromboembolismo venoso fue de entre 28 días y 35 días (cirugía de prótesis de cadera); y de entre 6 días y 10 días (reemplazamiento quirúrgico de la rodilla). “n” indica el número de pacientes incluidos en cada brazo del estudio.

CONCLUSIÓN.-

Dabigatrán etexilato (Pradaxa®) está aprobado en todos los países de la Unión Europea para la prevención del tromboembolismo venoso en adultos que ha sido sometidos a cirugía ortopédica de prótesis de cadera o rodilla.

Desde noviembre del año 2011 se ha incluido la indicación de prevención del ictus por fibrilación auricular.

En dos estudios clínicos de “no-inferioridad”, doble-ciego, con distribución aleatoria, llevados a cabo en pacientes que habían sido sometidos a cirugía de reemplazamiento de cadera o rodilla, Dabigatrán etexilato 220mg *q.d. per os*, mostró ser “no-inferior” a

Enoxaparina sódica 40mg *q.d.* administrado por vía subcutánea. Se tomó como criterio de valoración: número de accidentes tromboembólicos unidos a la incidencia de mortalidad por cualquier causa.

En cuanto a los efectos adversos, no hubo diferencias significativas entre Dabigatrán etexilato y Enoxaparina sódica.

Zaragoza, 26 de diciembre de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza