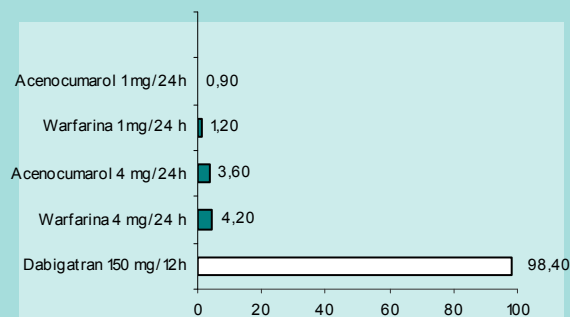


DABIGATRAN

en fibrilación auricular no valvular

- Dabigatran se ha autorizado en la reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que presenten uno o más factores de riesgo específicos.
- En el estudio RE-LY realizado en 18.113 pacientes con fibrilación auricular, DA150 fue superior a warfarina en la reducción de ictus o episodio embólico sistémico.
- No se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de hemorragia grave entre DA150 y WA. DA150 produjo menos hemorragias intracraneales que WA y más hemorragias gastrointestinales.
- DA podría ser una alternativa a los AK, cuando éstos estén contraindicados, cuando no se puede vigilar adecuadamente el INR o cuando éste no se controla adecuadamente tras utilizar AK.

Coste mensual del tratamiento (€)



Presentación

- ▲Pradaxa® (Boehringer Ingelheim)
- 110 mg 10 capsulas duras (16,39 €)
- 110 mg 30 cápsulas duras (49,17 €)
- 110 mg 60 cápsulas duras (98,35 €)
- 150 mg 60 cápsulas duras (98,35 €)

Excipiente declarac. obligatoria: Amarillo anaranjado
 Dispensación: Receta médica. Visado Inspección Comercializado en Noviembre 2011
 Evaluado en Marzo 2012

[-]

0
NO VALORABLE
INFORMACIÓN INSUFICIENTE

1

NO SUPONE AVANCE
TERAPÉUTICO

2

APORTA EN SITUACIONES
CONCRETAS

3

MODESTA MEJORA
TERAPÉUTICA

4

IMPORTANTE MEJORA
TERAPÉUTICA

[+]

Con el INR bien controlado, seguir con acenocumarol

INDICACIONES¹

Nueva indicación dabigatran etexilato (DA) dosis 110 y 150 mg: ha sido autorizado para la 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 (ES) previos; Fracción de eyección ventricular izquierda <40%; Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala *New York Heart Association (NYHA)*; Edad \geq 75 años; Edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Dabigatran etexilato es un profármaco que tras su absorción oral se transforma mediante hidrólisis en dabigatrán, un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible.

POSOLOGÍA¹

150 mg 2 veces al día vía oral, considerando la dosis de DA 110 mg 2 veces al día en pacientes con riesgo tromboembólico bajo y riesgo de hemorragia alto, también en \geq 80 años y en pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal.

Cambio del tratamiento anticoagulante:

- *Tratamiento con DA a antagonistas de la vitamina K (AK)*. Ajustar el tiempo de inicio del AK en función del aclaramiento de creatinina de la siguiente forma:

- Aclaramiento de creatinina \geq 50 ml/min, iniciar AK 3 días antes de suspender DA
- Aclaramiento de creatinina \geq 30- <50 ml/min, iniciar AK 2 días antes de suspender DA
- AK a DA. Los AK deben suspenderse. Se puede administrar DA tan pronto como el INR sea <2,0.

EFICACIA CLÍNICA

El estudio RE-LY incluyó 18.113 pacientes con FA con al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ictus: ictus o accidente isquémico transitorio previo; fracción de eyección ventricular izquierda <40%; con síntomas de insuficiencia cardíaca de clase 2 ó superior de la *NYHA*; edad >75 años o 65-74 años y asociada a diabetes mellitus, hipertensión

o enfermedad arterial coronaria. Se excluyeron los pacientes que presentaban: valvulopatía grave; ictus reciente; condición que aumentara el riesgo de hemorragia; aclaramiento de creatinina <30ml/min; enfermedad hepática activa (elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior al valor normal y hepatitis activa); y, embarazo. Estos criterios de exclusión suponen dejar fuera a pacientes con FA que habitualmente son susceptibles de recibir tratamiento con un antagonista de la vitamina K (AK).

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en tres ramas de tratamiento: DA 110 mg/12 h (DA110), DA 150 mg/12 h (DA150) y warfarina (WA) a dosis ajustada. La mediana del seguimiento del ensayo fue de dos años³. La comparación de DA con WA tiene un diseño abierto.

Los resultados respecto a la variable principal fueron: aparición de ictus o embolismo sistémico en 182 pacientes en el grupo tratado con DA110 (1,53% por año); en 134 pacientes con DA150 (1,11% por año); y, en 199 pacientes con WA (1,69% por año). Los dos grupos de tratamiento con DA cumplieron la condición de no inferioridad frente a WA, RR=0,91 (IC95% 0,74-1,11) para DA110 y RR=0,66 (IC95% 0,53-0,82) para DA150³. Pero sólo DA150 mostró una reducción absoluta del riesgo (RAR) de ictus o embolismo sistémico significativa frente a WA (RAR= -1,1%; IC95% -1,7% a -0,5%) a los dos años (NNT=91).

Un análisis de subgrupos⁴ y los informes de la FDA⁵ y otro más reciente de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)⁶ indican que el beneficio de DA sólo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control con WA. El NNT para los pacientes con un control de INR <66% es de 58 (IC95%: 38-113)⁶. Los resultados de los centros con mejor control del INR con WA no reflejan superioridad de DA150 frente a WA⁵.

SEGURIDAD

Reacciones adversas:

En el estudio RE-LY, el tratamiento con DA se asoció con una "tasa anual" de hemorragia grave del 2,71% para DA110, del 3,11% para DA150 y del 3,36% en el grupo con WA. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de hemorragia grave entre DA150 y WA. Sin embargo, el riesgo de hemorragia grave fue significativamente menor para DA110 frente a WA [RR: 0,80 (IC95% 0,69-0,93)] y frente a DA110 [(RR: 1,16 (IC95% 1,00-1,34)]³.

El riesgo de hemorragia intracraneal fue significativamente inferior para DA110 y para DA150 frente a WA y no presentó diferencias significativas entre ambas dosis de DA. Sin embargo, el riesgo de hemorragia gastrointestinal grave fue significativamente superior en el grupo tratado con DA150 frente a WA³.

Las tasas de abandonos fueron más altas con DA que con WA.

Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en los grupos tratados con DA, con respecto a WA, alcanzando diferencias significativas en el caso de la dispepsia (11,8%, 11,13% para DA110 y DA150 frente a 5,8% para WA) (P<0,001)³.

La tasa anual de infarto de miocardio (IM) fue superior en los grupos tratados con DA150 (0,72%) y DA110 (0,74%) respecto a WA (0,53%) [(RR: 1,38 (1,00-1,91); P=0,048]³. Con la rectificación de los datos del estudio RELY, las diferencias en la incidencia de IM entre DA150 y WA dejaron de ser estadísticamente significativas⁹. Un meta-análisis publicado en enero de 2012 concluye que el uso de DA se asocia con un aumento del riesgo de IM o síndrome coronario agudo del 33% (OR 1,33; IC 95% 1,03-1,71; p=0,03) en un amplio espectro de pacientes comparados con distintos controles (warfarina, enoxaparina, placebo)¹⁰.

Los **datos de seguridad post-comercialización** disponibles muestran que en Japón el tratamiento con DA se ha asociado con 81 casos de efectos adversos graves, incluyendo hemorragias gastrointestinales graves; notificándose 5 muertes¹⁴. En noviembre de 2011, la EMA comunicó la notificación de 256 casos de muerte por hemorragia en pacientes tratados con DA¹⁶.

Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- 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 ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus.

Nota: Para completar información sobre seguridad, consultar la ficha técnica.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La autorización de DA en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, no debería implicar la sustitución de los AK en esta indicación. El estudio RE-LY que sustenta la autorización de DA presenta limitaciones metodológicas. La principal limitación del estudio es que la rama tratada con WA tiene un diseño abierto²². Los criterios de exclusión de los pacientes suponen dejar fuera a pacientes con FA susceptibles de recibir tratamiento con AK, como los que han sufrido un ictus reciente o aquellos con elevaciones de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior de la normalidad, lo que cuestiona su validez externa.

Un análisis de subgrupos y los informes de la FDA y de la CADTH señalan que el beneficio de DA sólo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control del INR (<66%) con WA. Los resultados de los centros con mejor control del INR con WA no reflejan superioridad de DA150 respecto a WA^{5,22}. Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para DA en comparación con WA disminuyeron, lo que sugiere que el beneficio de DA150 en relación a WA depende del grado de control del INR por centro.

La decisión de utilizar DA debería ser individualizada considerando en primer lugar si el paciente cumple los criterios de inclusión y/o exclusión del estudio RE-LY.

DA se administra 2 veces al día y presenta además mayor riesgo de efectos adversos no hemorrágicos que WA, por lo que los pacientes adecuadamente controlados con WA, obtendrían un escaso o nulo beneficio si se cambiaran a DA desde el punto de vista de su seguridad^{8,13,23}.

Frente a los AK, el tratamiento con DA tiene como ventajas el no precisar controles analíticos periódicos del INR, ni los ajustes de dosificación correspondientes y, aunque no está exento de interacciones, no presenta riesgo de interacciones con algunos componentes de la dieta y con algunos medicamentos y requiere menor tiempo de espera antes de cirugía.

DA podría ser una alternativa a los AK, cuando éstos estén contraindicados, cuando no se puede vigilar adecuadamente el INR o cuando éste INR no se controla adecuadamente tras utilizar AK. Los pacientes en tratamiento con un AK y con control adecuado del INR no se beneficiarían del cambio de terapia a DA.

BIBLIOGRAFÍA Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>

Comité de Redacción: Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M^a José Buisán, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantza-zu García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M^a Jesús Lallana, M^a Belén Pina, Nadeia Sainz, Javier Tortosa

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: informacion@aragon.es.
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.
- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.
- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales