



Ebaluazio txosten osoa:

[www.osakidetza.euskadi.net/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime)



# DABIGATRAN

## INRa ondo kontrolatuta badago, jarraitu azenokumarolarekin

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

### ▲ PRADAXA® (Boehringer Ingelheim)

110 mg 10 kapsula (16,39 €)  
110 mg 30 kapsula (49,17 €)  
110 mg 60 kapsula (98,35 €)  
150 mg 60 kapsula (98,35 €)

Adierazi beharreko eszipientek: Hori laranjatua (E110)  
Medikamentua emateko baldintzak: Medikua errezeta  
Ikuskaritzaren oniritzia  
Ebaluazio-data: 2012ko martxo  
Merkaturatze-data: 2011ko azaro  
Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Dabigatran etexilatoak (DA) beste indikazio bat ere badu: iktusa eta enbolismo sistemikoa izateko arriskua gutxitzen die fibrilazio aurikular ez-balbularra duten pazienteei, baldin eta arrisku-faktore espezifiko bat edo gehiago badituzte.

**Eraginkortasuna.** Fibrilazio aurikularra zuten 18.113 pazienteei egindako *RE-LY* ikerketan, DA warfarinarekin (WA) konparatu zen. Iktusa edo gertakari enboliko sistemikoa agertzea izan zen eraginkortasunaren aldetik aldagai nagusia: DA 110 mg/12h (DA110) eta DA 150 mg/12h (DA150) ez ziren WA baino okerragoak izan, baina DA150 soilik izan zen WA baino hobea. Ikerketa horrek muga metodologiko batzuk ditu: esaterako, zabalik uzten du adar bat eta baztertu egiten ditu K bitaminaren antagonista batekin (AK) tratamendua jasotzen duten pazienteak, tartean, duela gutxi iktusa izan dutenak eta gibelesko entzimak normaltasunaren goiko mugaren bikoitza baino altuago dituztenak, eta, beraz, ikerketak duen kanpobalioa arriskuan jar dezakete. Zentroko INRaren kontrol-mailaren arabera egindako azpimultzoen analisi batek, eta FDA eta *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) erakundeen ondorengo txosten batzuek adierazten dute DA hobea dela soilik INRaren kontrol-maila %66 baino txikiagoa duten pazienteentzat.

**Segurtasuna.** Odoljario larria izateko arriskuari dagokionez, ez zen alde nabarmenik aurkitu DA150en eta WArean artean, baina arrisku gutxiago agertu zuen DA110ek, WArean aldean. Tratamenduari utzi ziotenen ehunekoa handiagoa izan zen DAz tratatutako taldeetan, batez ere, agertutako ondorio kaltegarriengatik, hala nola dispepsia. Garezur barruko odoljario gutxiago eragin zituen DA150ek WAK baino, baina urdail-hesteetako odoljario gehiago.

DAk baditu abantaila batzuk: ez dago INRa monitorizatu beharrik, ez eta dosiak doitu beharrik ere, eta ez du dietako osagai batzuekin eta beste medikamentu batzuekin interakzioak izateko arriskurik. Baina desabantaila hauek ditu: ez du berriazko antidotorik bere eragina leheneratzeko; bere segurtasun-profila ez da behar beste ezagutzen; kezkarriak dira merkaturatu ostean izan diren odoljario larriak eta heriotzei buruzko datuak, eta garestiegia da.

DA alternatiba izan daiteke AKk kontraindikaturik badaude, INRa egoki zaindu ezin bada, INRa maiz mailatik kanpo izaten bada eta INRa maila egokian izanagatik ere gertakari tronboenbolikoak edo hemorragikoak izaten badira. AK baten bidezko tratamendua izan eta INRa ondo kontrolatuta duten pazienteek ez diote probetxurik aterako DAz osatutako terapiara aldatzeari.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Hobekuntza  
terapeutiko  
handia

Hobekuntza  
terapeutiko  
apala

ONA DA EGOERA  
KONKRETUETA-  
RAKO

Ez dakar  
hobekuntza  
terapeutikorik

Ezin da balio-  
etsi: informazio  
urriegia

**Idazkuntza Batzordea:** Iñigo Aizpurua, Maria Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Oloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetako gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

## ERABILERA ONARTUAK<sup>1</sup>

**Erabilera berria, 110 eta 150 mg-ko dosiak.** Iktusa eta enbolia sistemikoa prebenitzea, fibrilazio aurikular (FA) ez-balbularra duten paziente helduetan, arrisku-faktore hauetako bat edo batzuk izanez gero: lehendik ere iktusa, iskemia-krisi iragankorra edo enbolia sistemikoa izatea; ezkerreko bentrikularen eiekzio-frakzioa <40%; *New York Heart Association (NYHA)* eskalako 2. klaseko edo gehiagoko bihotz-gutxiegitasunaren sintomak izatea; adina, 75 urte edo gehiago izatea; adina, 65 urte edo gehiago izatea eta gaixotasun hauetakoren bat: diabetes mellitusa, gaixotasun koronarioa edo hipertentsioa.

**Kontraindikazioak<sup>1</sup>:** giltzurrun-gutxiegitasun larria ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min), klinikoki esanguratsua den odoljario aktiboa, odoljario-arriskuaren duten lesio organikoak, hemostasia aldatua —berez edo botiken eraginez—, bizirau-penari eragin diezaiokkeen gibelego gutxiegitasuna edo gaixotasuna, edo aldi berean ketokonazolarekin bide sistemikoak, ziklosporinarekin, itrakonazolarekin eta takrolimusarekin tratamendua.

## EKINTZA-MEKANISMOA<sup>1</sup>

Tronbinaren zuzeneko inhibitzailea, lehiakorra eta itzulgarria.

## POSOLOGIA ETA EMATEKO ERA<sup>1</sup>

**Ahotik.** Gomendatutako dosia: 150 mg/12 h; kontuan hartzea da DA **110 mg/12 h**, arrisku tronboenboliko gutxi eta odoljario-arrisku handia duten pazienteentzat, 80 urtetik gorakoentzat eta gastritisa, esofagitisa edo urdail-hesteetako errefluxua duten pazienteentzat.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA<sup>3-6</sup>

**RE-LY<sup>3</sup>** ikerketa egin zen FA izan eta gutxienez iktusa izateko arrisku-faktore bat zuten 18.113 pazienteekin. Hau zuten pazienteak baztertu egin ziren: balbulopatia larria, iktus gertatu berria, odoljarioa izateko arriskua areagotzen duen egoera,  $Cl_{Cr} < 30$  ml/min, gaixotasun hepatiko aktibo bat (entzima hepatoak normaltasunaren goiko mugaren bikoitza baino altuago dituztenak barne) eta haurdun zeudenak. Baztertzeko erabili ziren irizpide horiek kanpoan uzten dituzte K bitaminaren antagonista batekin (AK) tratamendua jaso ohi duten FAdun pazienteak.

Hauk izan ziren tratamendu-multzoak: DA 110 mg/12 h (DA110), DA 150 mg/12 h (DA150) edo warfarina (WA) doitutako dosietan. DA eta WA modu irekian konparatu ziren, eta DA110 eta DA150en dosiak, modu itsuan<sup>3</sup>. Saiakuntzaren segimendu-mediana bi urte izan zen<sup>3</sup>.

Iktusa edo gertakari enboliko sistemikoa agertzea izan zen eraginkortasunaren aldetik aldagai nagusia. DA110 eta DA150 ez ziren izan WA baino okerragoak, baina soilik DA150 izan zen WA baino hobea: RAR=-%1,1 (KT%95: -%1,7tik -%0,5era), bi urtera<sup>3</sup> (NNT=91). Badirudi DA hobea dela soilik pazienteei WArekin INRa okerrago kontrolatzen (<%66) dieten zentroetan<sup>4-6</sup>.

## SEGURTASUNA

**RE-LY** ikerketan ez zen alde nabarmenik izan edozein arrazoiengatik hilkortasunean DArekin (bi dosiak) eta WArekin artean, baina kardiobaskularrengatik hilkortasuna txikiagoa izan zen DA150en kasuan (RR= 0,85; KT%95: 0,72tik 0,99ra), WArekin aldean<sup>3</sup>.

Odoljario larria izateko arriskuari dagokionez, ez zen alde nabarmenik aurkitu DA150en eta WArekin artean, baina gutxiago agertu zuen DA110ek WArekin aldean. Garezur barruko odoljarioa izateko arriskua, berriz, asko ere gutxiago izan zuten DA110ek eta DA150ek, WArekin aldean. Urdail-hesteetako odoljario larria izateko arrisku handiagoa izan zuten DA150ekin tratatutako taldekoek, WArekin tratatutakoekin baino<sup>3</sup>.

Tratamendua uzteko tasa handiagoa izan zuten DArekin tratatutakoekin WArekin tratatutakoekin baino: DArekin bi dosiekin tratatutako taldeetan, ondorio kaltegarri larriengatik gehiagok utzi zuten tratamendua WArekin tratatutakoekin baino ( $p < 0,001$ )<sup>3</sup>.

Urdail-hesteetako kontrako ondorioak gehiagotan agertu ziren DArekin tratatutakoekin artean (dispepsia: %11,8 DA110ekin tratatutakoetan, %11,13 DA150ekin tratatutakoetan eta %5,8 WArekin tratatutakoetan) ( $p < 0,001$ )<sup>3</sup>.

Hauk izan ziren miokardioko infartuaren (MI) urteko tasak: %0,74; %0,72 eta %0,53, DA110erako, DA150erako eta WArako, hurrenez hurren, eta DA150aren eta WArekin arteko RR=1,38 (KT%95:1,00-1,91;  $p=0,048$ )<sup>3</sup>.

**RE-LY** ikerketaren datuen zuzenketa egin ondoren, DA150aren eta WArekin arteko MI intzidentzia-aldea estatistikoki esangurarik gabea bihurtu da<sup>9</sup>. 2012ko urtarilean argitaratu zen metaanlisi batek ondorioztatzen du dabigatranek %33 areagotzen duela MIa edo sindrome koronario akutua izateko arriskua (OR=1,33; KT%95: 1,03-1,71;  $p=0,03$ ), paziente-espektro zabal batean, beste zenbait kontrolekin konparatuz gero (warfarina, enoxaparina, plazebo)<sup>9</sup>.

**Merkaturatu osteko segurtasun-datuak:** DArekin egiten den tratamendua 81 ondorio kaltegarri larriekin erlazionatu da, urdail-hesteetako odoljario larriak barne, eta 5 heriotza jakinarazi dira<sup>13</sup>. EMA erakundeak DArekin tratatutako pazienteen artetik odoljarioagatik 256 lagun hil direla jakinarazi du<sup>15</sup>.

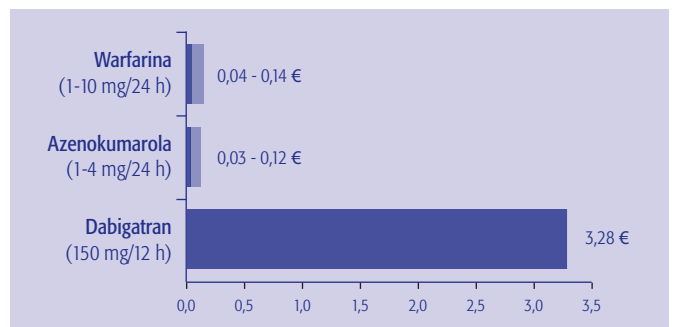
## Erabiltzean kontuan hartu beharrekoak eta egoera berezietako erabilera<sup>1</sup>

- Adi, giltzurrun-gutxiegitasuna baduzu eta 50 kg baino gutxiago badituzu.
- Gertutik zaindu, koagulazio arazoak badituzu, tronbozitopenia edo gaixotasun gastrointestinal ultzeroso aktiboa baduzu, duela gutxi biopsia edo traumatismo larriren bat nozitu baduzu, duela gutxi garezur barruko odoljarioa izan edo garuneko, bizkarrezur-muineko edo begietako ebakuntza egin badizute, bakterioek eragindako endokarditisa izan baduzu.

## Interakzioak<sup>1</sup>

- **gp-P-en inhibitzaile indartsuak:** kontraindikaturik dago ketokonazol, ziklosporina, itrakonazol eta takrolimus sistemikoekin aldi berean erabiltzea. Arreta handiz erabili behar da eta segimendu kliniko estua egin, amiodaronarekin, berapamiloarekin, kinidinarekin eta klaritromizinarekin, bereziki giltzurrun-gutxiegitasun arin edo moderatua duten pazienteek. DA eta berapamiloarekin, gutxitu DArekin dosia 110 mg/12h-ra.
- **gp-P-ren inductorak** (rifanpizina, Santiago belarra, karbamazepina edo fenitoina): saihestu aldi berean hartzea.
- **Dronedrona:** ez da gomendatzen batera hartzea.

## EGUNEKO KOSTUA (€)



## TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

FA da arritmia kardiako ohikoena; %6 baino gehiagoko prebalentzia duela kalkulatu da, 80 urtetik gorakoen artean. FA duten pazienteetan, tronboenbolismoak izateko arriskua %62-68 murriztu daiteke tronbosien kontrako terapia erabiltzen bada. Antikoagulatzaile bidezko tratamendua erabiltzeak urtean %2,7 murrizten du iktusa izateko arriskua, lehen mailako prebentzioan, eta %8,4, bigarren mailako prebentzioan<sup>16</sup>.

Tronbosien kontrako tratamendua hartzea gomendatzen zaie FA duten paziente guztiei, salbuespena: FA isolatua izatea edo kontraindikaturia egotea. Tronbosien kontrako tratamendua emateko kontuan hartuko da iktusa izateko zer arrisku absolutu dagoen, odoljarioa izateko zer arrisku dagoen eta paziente bakoitzak zer arrisku eta onura erlatiboren arteko erlazio duen<sup>17</sup>. Balbula-protesi mekanikorik gabeko arrisku handiko pazienteentzat AK bidezko tratamendu kronikoa gomendatzen da, doitutako dosietan, INRa 2,0 eta 3,0 artean mantentzeko<sup>16,17</sup>.

FA ez-balbularra duten pazienteei DA emateko baimena **RE-LY** ikerketan oinarritzen da; izan ere, ikusi zen DA150ekin gutxiagotan agertzen zela iktusa edo gertakari enboliko sistemikoa WA bidezko tratamenduetan baino. Azpimultzoen arabera analisi batek eta FDA eta CADTH erakundeen zenbait txostenek adierazten dute DA hobea dela pazienteei WA bidez INRa okerrago kontrolatzen dieten zentroetan soilik (<66%)<sup>4-6</sup>.

DA erabiltzeko erabakia banaka hartu behar litzateke, lehendabizi kontuan hartuz, pazienteak **RE-LY** ikerketaren barneratzeko edo baztertzeko irizpideak betetzen dituen. DA egunean bitan ematen da, eta ondorio kaltegarri ez-hemorragikoak izateko WAK baino arrisku gehiago du. Horrenbestez, WA bidez ondo kontrolatuta dauden pazienteek ongura gutxi edo ia bat ere ez lukete izango DArekin aldatuz<sup>8,12,22</sup>.

AKen aldean DA bidezko tratamenduak abantaila hau du: ez dago INRaren monitorizaziorik egin beharrik, ez eta dosi egokitzapenik ere. Horretaz gain, interakzioetatik libre ez badago, ez du interakzio-arriskurik dietako zenbait osagaiekin, ez eta zenbait medikamentuekin ere, eta kirurgia egiteko denbora gutxiagoan itxaron behar da.

Horrenbestez, DA alternatiba izan daiteke AK-k kontraindikaturia badaude, INRa egoki zaindu ezin bada, INRa maiz mailatik kanpo izaten bada eta INRa maila egokian izanagatik ere gertakari tronboenbolikoak edo hemorragikoak izaten badira. AK baten bidezko tratamendua izan eta INRa ondo kontrolatuta duten pazienteek ez diote probetxurik aterako DArekin osatutako terapiara aldatzeari. Horretaz gain, Euskadin adostasunez ezarri da dabigatranarekin tratamendua has litekeela garuneko hodietaiko istripu hemorragikoa izateko aurrekariak edo garezur barruko odoljarioa izateko arrisku handia duten pazienteetan.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE DABIGATRÁN» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime>



Informe de evaluación completo:  
[www.osakidetza.euskadi.net/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime)



## DABIGATRÁN

### Con el INR bien controlado, seguir con acenocumarol

Nombre comercial y presentaciones:

▲ PRADAXA® (Boehringer Ingelheim)

110 mg 10 cápsulas (16,39 €)

110 mg 30 cápsulas (49,17 €)

110 mg 60 cápsulas (98,35 €)

150 mg 60 cápsulas (98,35 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Amarillo anaranjado (E110)

Condiciones de dispensación: Receta médica  
Visado de Inspección

Fecha de evaluación: Marzo 2012

Fecha de comercialización: Noviembre 2011

Procedimiento de autorización: Centralizado

Dabigatrán etexilato (DA) tiene una nueva indicación: reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que presenten uno o más factores de riesgo específicos.

**Eficacia.** En el estudio *RE-LY*, realizado en 18.113 pacientes con fibrilación auricular, se comparó DA frente a warfarina (WA), siendo la variable principal de eficacia la aparición de ictus o episodio embólico sistémico: DA 110 mg/12h (DA110) y DA150 mg/12h (DA150) fueron no inferiores a WA pero solo DA150 fue superior a WA. Este estudio presenta diversas limitaciones metodológicas (como tener una rama abierta y excluir a pacientes que habitualmente reciben tratamiento con un antagonista de la vitamina K (AK), entre ellos los que han sufrido un ictus reciente, y pacientes con una elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior al valor normal) que podrían comprometer la validez externa del estudio. Un análisis de subgrupos en función del grado de control del INR por centro, así como informes posteriores de la FDA y de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* señalan un beneficio de DA solo en pacientes con un grado de control del INR <66%.

**Seguridad.** No se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de hemorragia grave entre DA150 y WA pero este fue significativamente menor para DA110 frente a WA. El porcentaje de abandonos fue mayor en los grupos tratados con DA, asociándose principalmente a efectos adversos como dispepsia. DA150 produjo menos hemorragias intracraneales que WA y más hemorragias gastrointestinales.

DA presenta ciertas ventajas: no precisa monitorizar el INR ni realizar los ajustes de dosis correspondientes y no presenta riesgo de interacciones con algunos componentes de la dieta y con otros medicamentos. Sin embargo, sus desventajas son: no se dispone de un antídoto específico que revierta su acción; su perfil de seguridad no es suficientemente conocido; son preocupantes los datos post-comercialización sobre hemorragias graves y muertes y su elevado coste.

DA podría ser una alternativa a los AK cuando estos estén contraindicados, cuando no se pueda vigilar adecuadamente el INR, cuando el INR se mantenga con frecuencia fuera de rango y cuando se produzcan episodios tromboembólicos o hemorrágicos con el INR en rango correcto. Los pacientes en tratamiento con un AK y con control adecuado del INR no se beneficiarían del cambio de terapia a DA.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Importante  
mejora  
terapéutica

Modesta  
mejora  
terapéutica

APORTA EN  
SITUACIONES  
CONCRETAS

No supone  
un avance  
terapéutico

No valorable:  
información  
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, Mª Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, 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.

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Nueva indicación dosis 110 y 150 mg. 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 *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.

**Contraindicado<sup>1</sup> en:** insuficiencia renal grave ( $Cl_{cr}$  <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.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible.

## POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

**Vía oral.** Dosis recomendada: **150 mg/12 h**, considerando DA 110 mg/12 h en pacientes con riesgo tromboembólico bajo y riesgo de hemorragia alto, también en >80 años y en pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastrointestinal.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>3-6</sup>

El estudio *RE-LY*<sup>3</sup> incluyó 18.113 pacientes con FA con al menos un factor de riesgo de ictus. Se excluyeron los pacientes con: valvulopatía grave, ictus reciente, condición que aumentara el riesgo de hemorragia,  $Cl_{cr}$  <30 ml/min, enfermedad hepática activa (incluyendo una elevación de las enzimas hepáticas >2 veces el límite superior al valor normal) y embarazo. Estos criterios de exclusión dejan fuera a pacientes con FA que habitualmente son susceptibles de recibir tratamiento con un antagonista de la vitamina K (AK).

Los grupos de tratamiento fueron: DA 110 mg/12 h (DA110), DA 150 mg/12 h (DA150) o warfarina (WA) a dosis ajustada. DA y WA fueron comparados de forma abierta, y las dosis de DA110 y DA150 de forma ciega<sup>3</sup>. La mediana del seguimiento del ensayo fue de dos años<sup>3</sup>.

La variable principal de eficacia fue la aparición de ictus o episodio embólico sistémico. DA110 y DA150 fueron no inferiores a WA pero solo DA150 fue superior a WA: RAR=-1,1% (IC95%: -1,7% a -0,5%) a los dos años<sup>3</sup> (NNT=91). Parece que el beneficio de DA solo es significativo en aquellos centros donde los pacientes tienen peor control del INR (<66%) con WA<sup>4-6</sup>.

## SEGURIDAD

En el estudio *RE-LY*, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre DA (ambas dosis) y WA pero la mortalidad por causa cardiovascular fue significativamente inferior para DA150 (RR=0,85; IC95%: 0,72-0,99) respecto a WA<sup>3</sup>.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de hemorragia grave entre DA150 y WA pero este fue significativamente menor para DA110 frente a WA. El riesgo de hemorragia intracraneal fue significativamente inferior para DA110 y DA150 frente a WA. El riesgo de hemorragia gastrointestinal grave fue significativamente superior en el grupo tratado con DA150 frente a WA<sup>3</sup>.

Las tasas de abandonos fueron más elevadas con DA que con WA: el abandono por efectos adversos graves fue significativamente superior en los grupos tratados con ambas dosis de DA que con WA ( $p<0,001$ )<sup>3</sup>.

Los efectos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes en los grupos tratados con DA (dispepsia: 11,8% en DA110, 11,13% en DA150 y 5,8% con WA) ( $p<0,001$ )<sup>3</sup>.

Las tasas anuales de infarto de miocardio (IM) fueron 0,74%; 0,72% y 0,53% para DA110, DA150 y WA, respectivamente, con un RR= 1,38 (IC95%:1,00-1,91;  $p=0,048$ ) en el caso de DA150 frente a WA<sup>3</sup>. Con la rectificación de los datos del estudio *RE-LY*, las diferencias en la incidencia de IM entre DA150 y WA dejan de ser estadísticamente significativas<sup>9</sup>. Un meta-análisis publicado en enero de 2012 concluye que DA se asocia con un aumento del riesgo de IM o síndrome coronario agudo del 33% (OR=1,33; IC95%:1,03-1,71;  $p=0,03$ ) en un amplio espectro de pacientes comparados con distintos controles (warfarina, enoxaparina, placebo)<sup>10</sup>.

**Datos de seguridad post-comercialización:** el tratamiento con DA se ha asociado con 81 casos de efectos adversos graves, incluyendo hemorragias gastrointestinales graves, notificándose 5 muertes<sup>14</sup>. La EMA comunicó la notificación de 256 casos de muerte por hemorragia en pacientes tratados con DA<sup>16</sup>.

## Precauciones de uso y utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

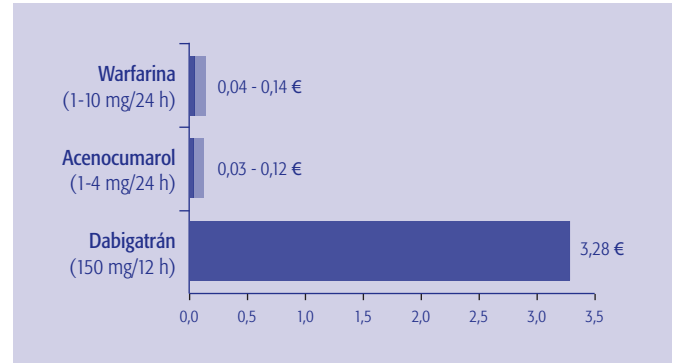
- Precaución en insuficiencia renal y con peso corporal <50 kg.
- Mantener una estrecha vigilancia, especialmente cuando concurren trastornos de la coagulación, trombocitopenia, enfermedad gastroin-

testinal ulcerosa activa, biopsia o traumatismo grave recientes, hemorragia intracraneal o cirugía cerebral, espinal u oftálmica recientes, endocarditis bacteriana.

## Interacciones<sup>1</sup>

- **Inhibidores potentes de gp-P:** contraindicado con 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. Con DA y verapamilo, reducir dosis de DA a 110 mg/12 h.
- **Inductores de gp-P** (rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina o fenitoína): evitar la administración concomitante.
- **Dronedarona:** no se recomienda la administración conjunta.

## COSTE TRATAMIENTO (€)/DÍA



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente, estimándose una prevalencia superior al 6% en los mayores de 80 años. En pacientes con FA se puede conseguir una disminución del riesgo de tromboembolismo en un 62-68% si se utiliza terapia antitrombótica. La utilización del tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de ictus en 2,7%/año en prevención primaria y en 8,4%/año en prevención secundaria<sup>17</sup>.

Se recomienda tratamiento antitrombótico en todos los pacientes con FA, excepto en casos de FA aislada o cuando existan contraindicaciones. La elección del tratamiento antitrombótico estará basada en el riesgo absoluto de ictus, en el riesgo de hemorragia y en la relación riesgo beneficio relativos para cada paciente<sup>18</sup>. En pacientes de riesgo elevado sin prótesis valvulares mecánicas se recomienda tratamiento crónico con un AK, a dosis ajustada para mantener el INR de 2,0 a 3,0<sup>17,18</sup>.

La autorización de DA en pacientes con FA no valvular se basa en el estudio *RE-LY*, en el que DA150 fue superior a WA en la reducción del riesgo de ictus o episodio embólico sistémico. Un análisis de subgrupos 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<sup>8,13,23</sup>.

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<sup>8,13,23</sup>.

Frente a los AK, el tratamiento con DA tiene como ventajas no precisar monitorización del INR ni los ajustes de dosificación correspondientes; además, 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.

Por tanto, DA quedaría como alternativa a los AK cuando estos estén contraindicados, cuando no se pueda vigilar adecuadamente el INR, cuando el INR se mantenga con frecuencia fuera de rango y cuando se produzcan episodios tromboembólicos o hemorrágicos con el INR en rango correcto. Los pacientes en tratamiento con un AK y con control adecuado del INR no se beneficiarían del cambio de terapia a DA. Además, en Euskadi, se ha establecido por consenso que se podría iniciar el tratamiento con dabigatrán en aquellos pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracraneal<sup>24</sup>.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE DABIGATRÁN en: <http://www.osa-kidetza.euskadi.net/cevime/es>