

DABIGATRÁN

PRADAXA®

Dr. David Jiménez
Servicio de Neumología
Unidad de Enfermedad Tromboembólica
Hospital Ramón y Cajal

Índice

- ¿Necesitamos nuevos anticoagulantes?
- El anticoagulante ideal
- Dabigatrán etexilato
- Conclusiones

¿Necesitamos nuevos anticoagulantes?

- Inicio de acción lento
- Ventana terapéutica estrecha
- Efecto farmacológico impredecible
- Numerosas interacciones con fármacos y alimentos

Menos del 50% de los pacientes anticoagulados
se encuentran en rango terapéutico

Tratamiento con antagonistas de la vitamina K





¿Necesitamos nuevos anticoagulantes?

- Administración parenteral
- Difícil en el entorno ambulatorio
- Profilaxis ortopédica: 28-35 días
- Trombopenia inducida por heparina

El anticoagulante ideal

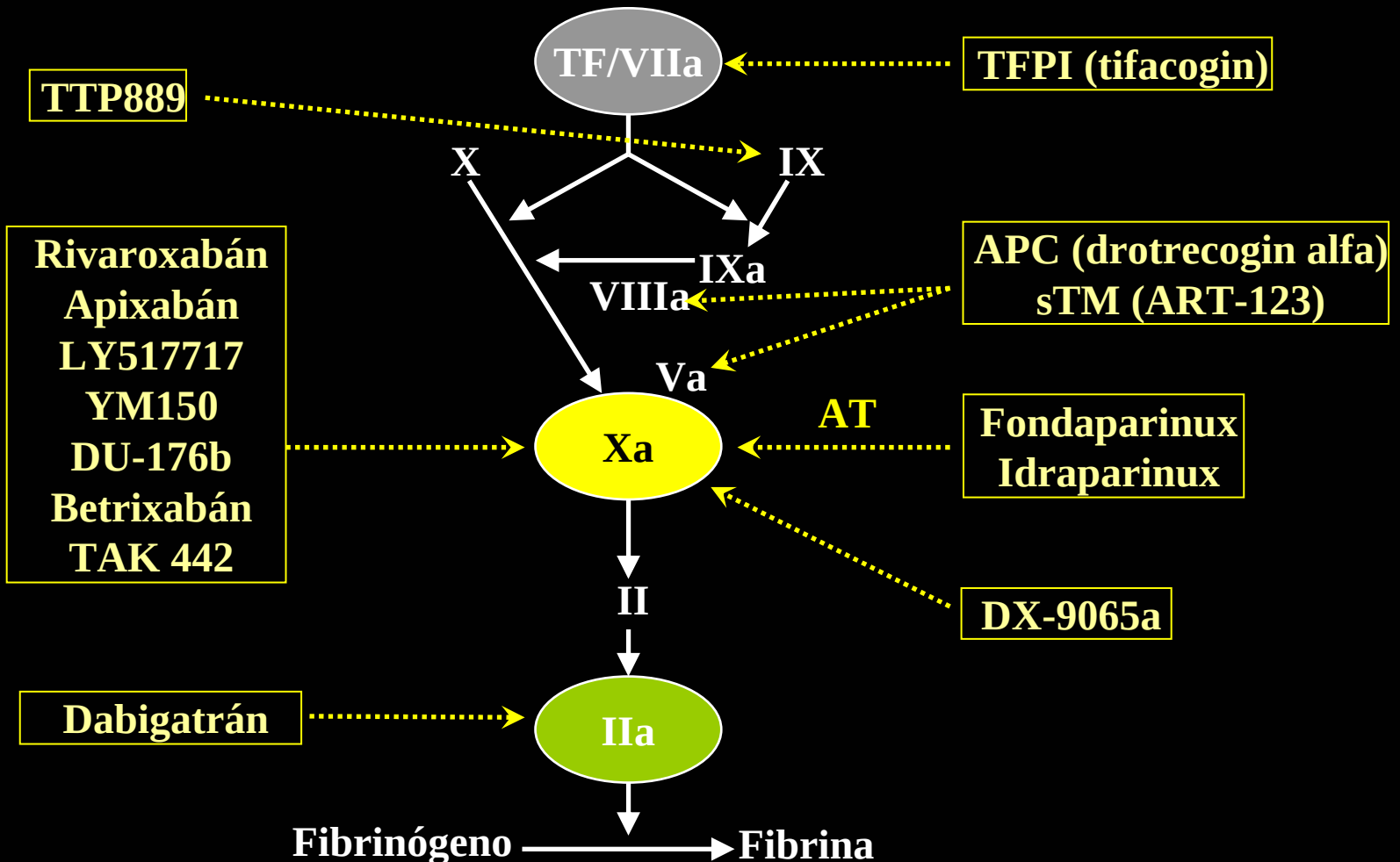
- Eficaz
- Efectos secundarios/complicaciones mínimos
- Forma de administración (oral)
- Absorción rápida
- Inicio y fin de acción rápidos
- Farmacocinética predecible
- Sin interacción con la comida u otros fármacos
- No TIH
- Sin necesidad de monitorización
- Antídoto



Nuevos anticoagulantes

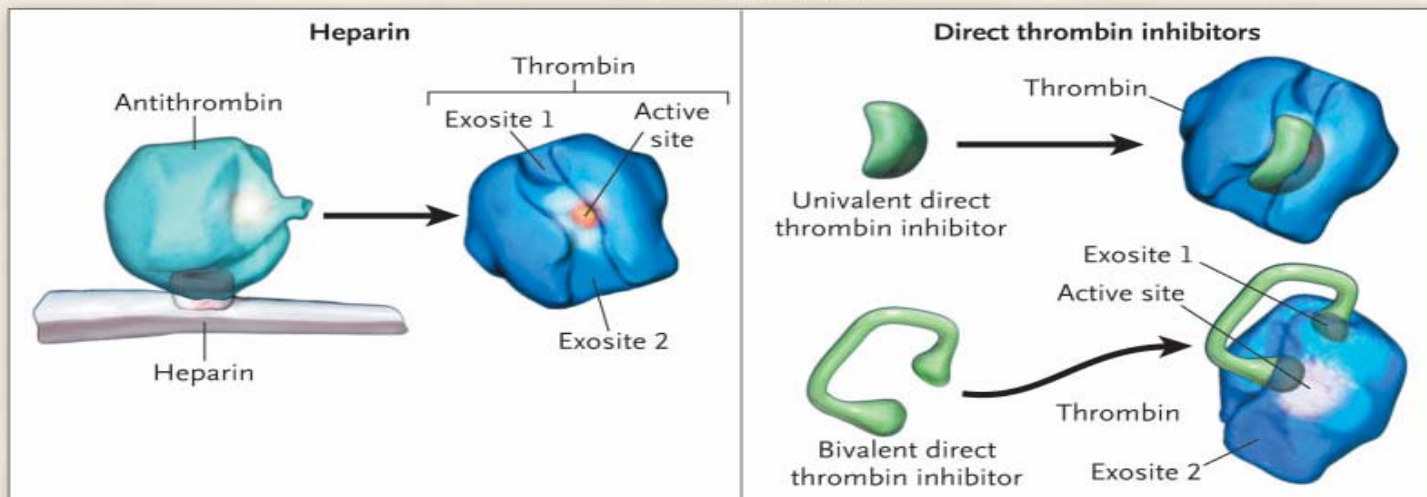
ORAL

PARENTERAL

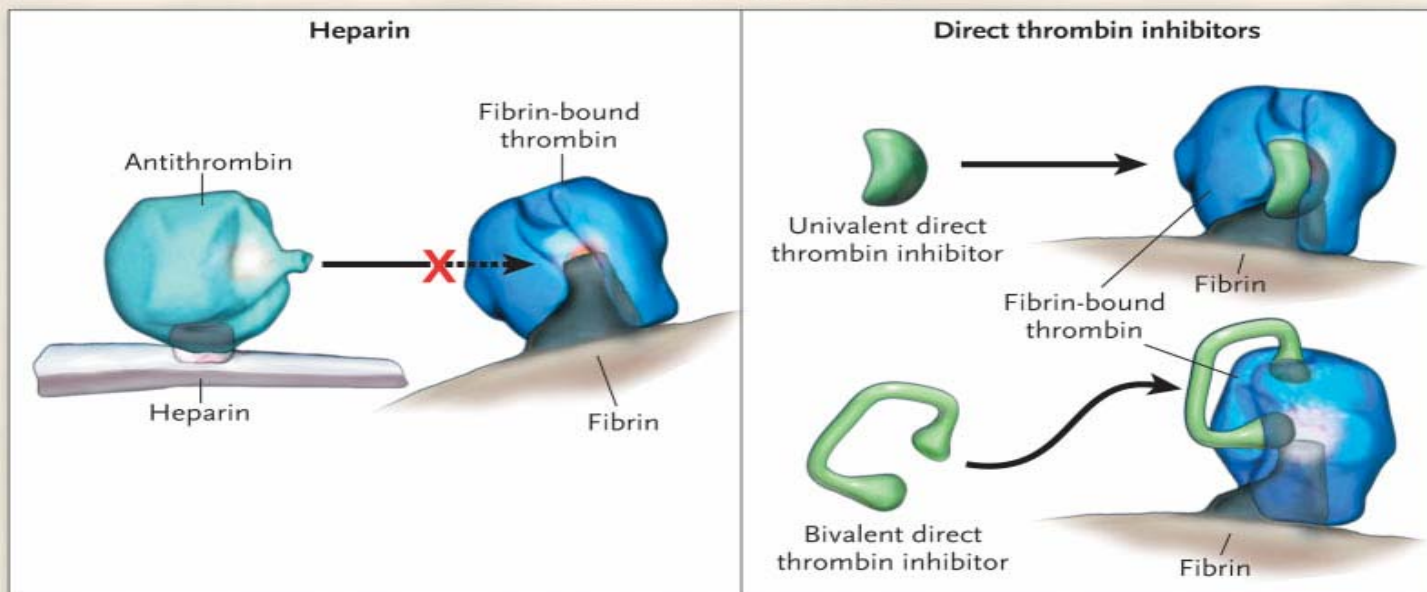


Dabigatrán

Soluble Thrombin



Fibrin-Bound Thrombin





DABIGATRÁN vs XIMELAGATRÁN

Features	Dabigatrán etexilate	Ximelagatrán
Molecular weight	628	474
Target	Thrombin	Thrombin
Double prodrug	Yes	Yes
Bioavailability	6	20
Formulation	Capsule	Tablet
CYP450 metabolism	No	No
Time to peak drug level	2	2
Half-live (h)	14-17	4-5
Renal excretion	80	80
Liver toxicity	No	Yes

Dabigatrán

Dabigatrán etexilato
(PM 628)

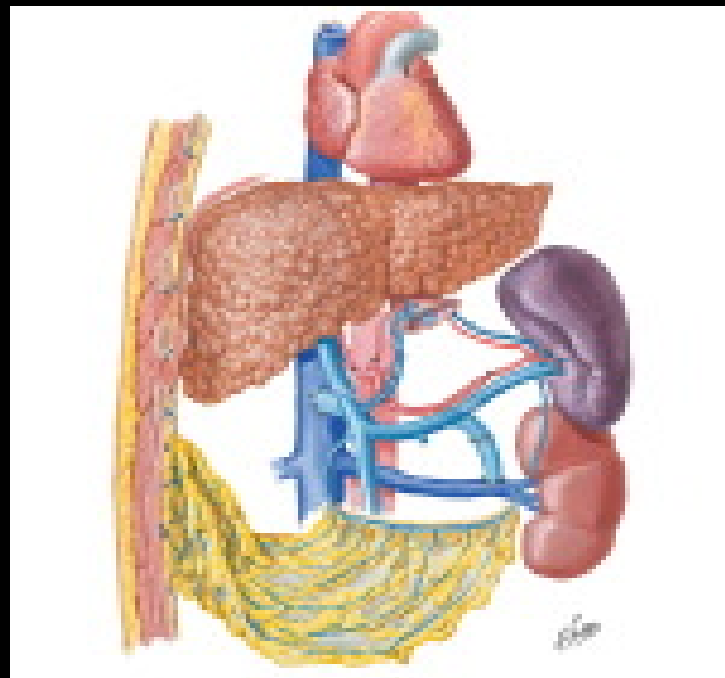
BIBR 951
BIBR 1087



Esterasas intestinales

Sistema biliar

Dabigatrán (BIBR 953)
(PM 471)



Absorción

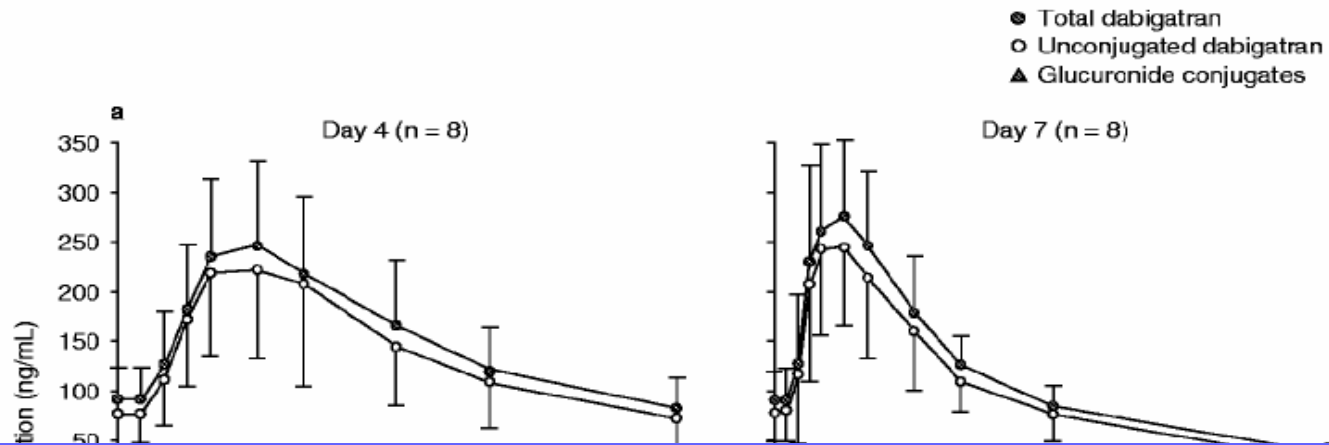
- Se realiza en estómago e intestino delgado
- Biodisponibilidad: 6-50%
- Dependiente de numerosos factores

Sin influencia el peso, el hábito tabáquico o el consumo de alcohol

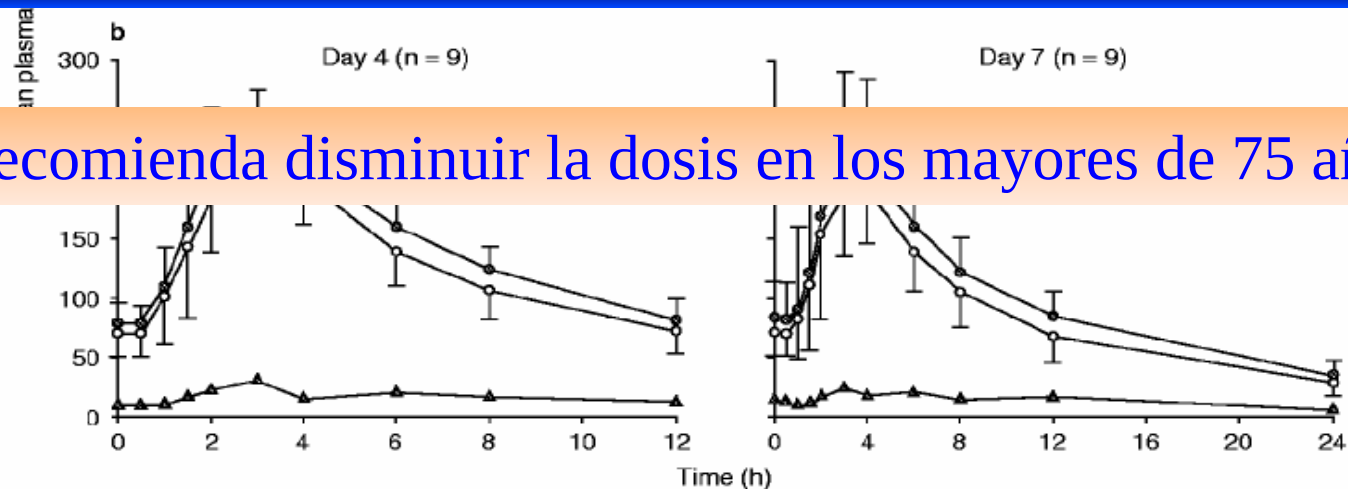
Se administra en cápsulas con ácido tartárico

Los inhibidores de la bomba de protones reducen su absorción un 20-25%

Edad



Relacionado con disminución del aclaramiento de creatinina



Se recomienda disminuir la dosis en los mayores de 75 años

Metabolismo

- La traza se realiza
- La m...
- Una...

El s...
no p...

β-adrenoceptor antagonists

Amiodarone

Antacids

Atorvastatin

Benzodiazepine derivatives

Ca²⁺-channel blockers

COX-2 inhibitors

Diclofenac

Digoxin

Diuretics

NSAIDs

Opioids

P-glycoprotein efflux transporter inhibitors

Paracetamol

Propulsives

n se

ármacos

Excreción

- Sólo un 20% se conjuga y se excreta a través del sistema biliar
- El 80% se excreta a través de los riñones

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán aumentan en la insuficiencia renal

Se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada

No debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave

Programa de desarrollo clínico Dabigatrán

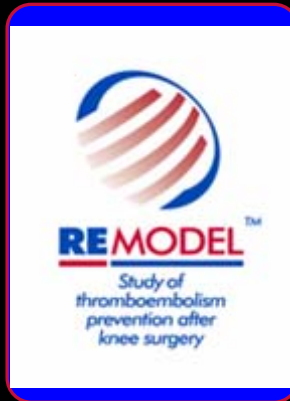


Más de 34.000 pacientes incluidos en el desarrollo clínico:

- Más de 8.000 pacientes en las indicaciones de prevención
- Más de 26.000 pacientes en las indicaciones de largo tratamiento

RE-VOLUTION - Trial Program Overview

Primary VTE Prevention (completed)



Secondary Prevention of Cardiac Events in Patients with ACS*



Acute VTE Treatment



Secondary VTE Prevention



Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation



More than 34,000 patients involved

*Phase II

Dabigatran for prevention of VTE after major orthopaedic surgery: phase III studies

- Dabigatran doses of 150 and 220 mg once daily (od) were investigated in all three studies

Study	Type of surgery	Comparator	Number of patients	Time to 1st administration of dabigatran	Treatment duration
RE-MODEL	TKR	Enoxaparin 40 mg od, starting evening before surgery	2010	1–4 hours post-surgery	6–10 days
RE-MOBILIZE	TKR	Enoxaparin 30 mg bid, starting 12–24 hours post-surgery	2615	6–12 hours post-surgery	12–15 days
RE-NOVATE	THR	Enoxaparin 40 mg od, starting evening before surgery	3494	1–4 hours post-surgery	28–35 days

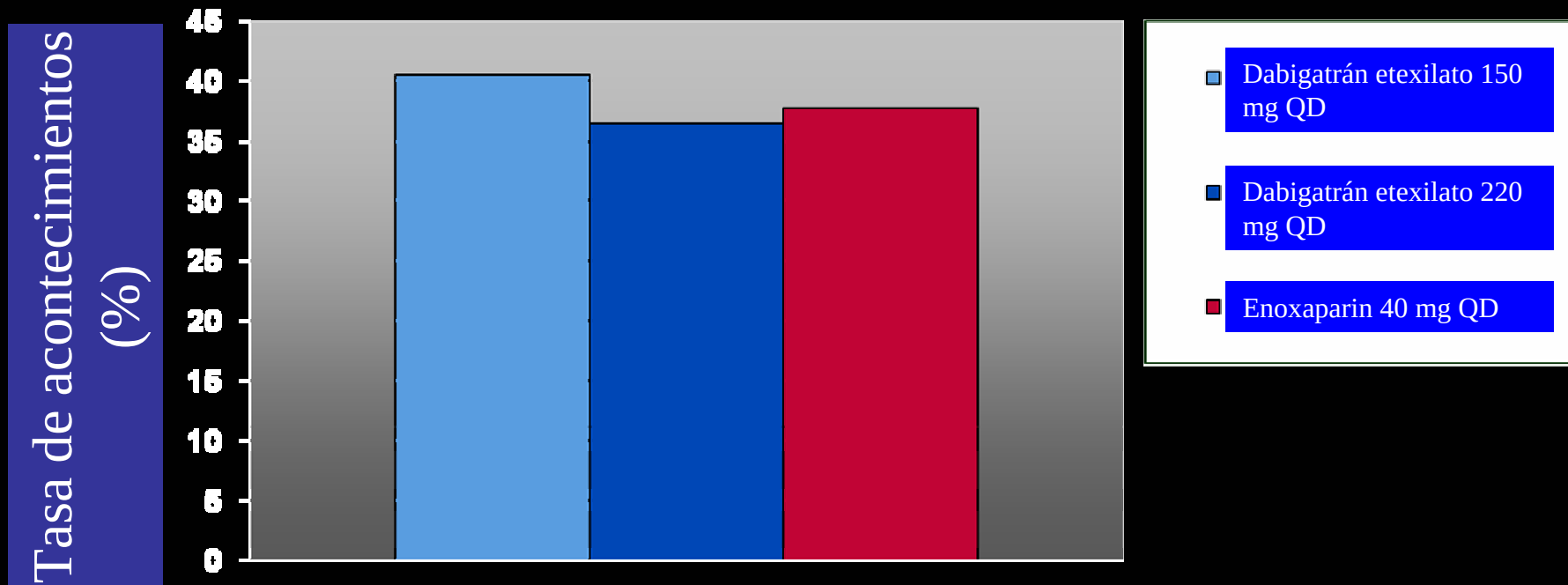
RE-MODEL

**DABIGATRÁN
ETEXILATO FRENTE
A ENOXAPARINA
PARA PREVENIR LA
TROMBOEMBOLIA
VENOSA TRAS UNA
ARTROPLASTIA
TOTAL DE RODILLA**



RE-MODEL: criterio principal de valoración de la eficacia

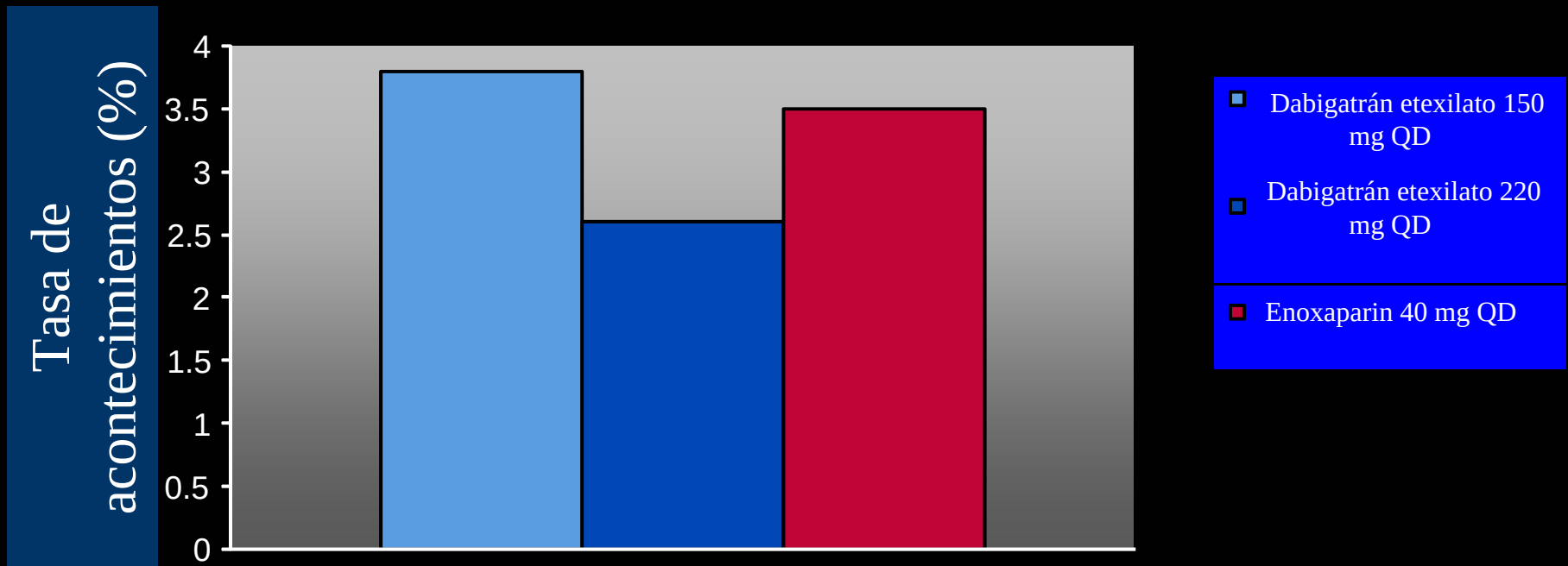
Incidencia de TEV total



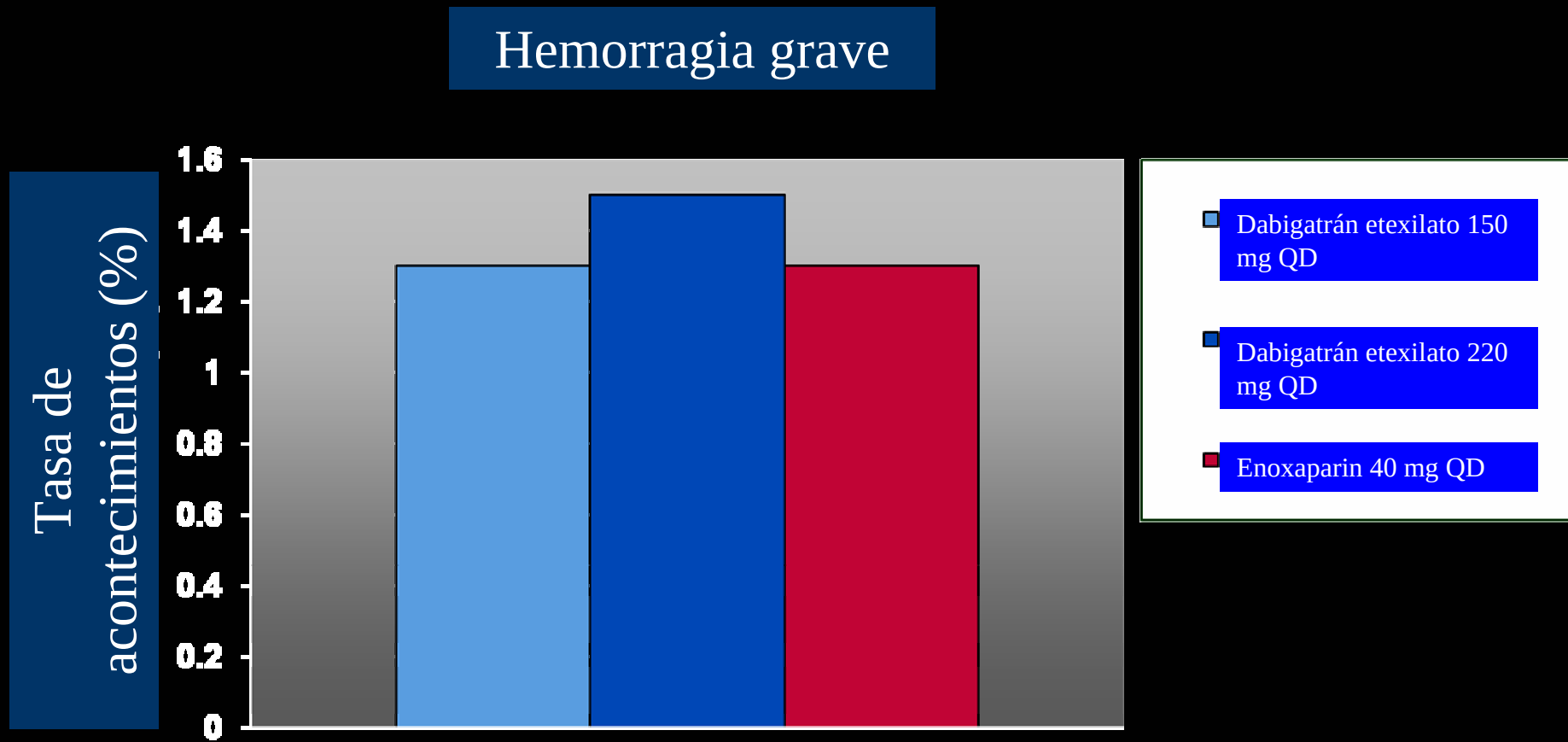
Valor de p de la no inferioridad frente a la enoxaparina: 0,003 y 0,017 para Dabigatrán etexilato 150 mg y 220 mg, respectivamente

RE-MODEL: otros criterios de valoración de la eficacia

TEV grave y mortalidad relacionada con la TEV



RE-MODEL: criterios de valoración hemorrágicos



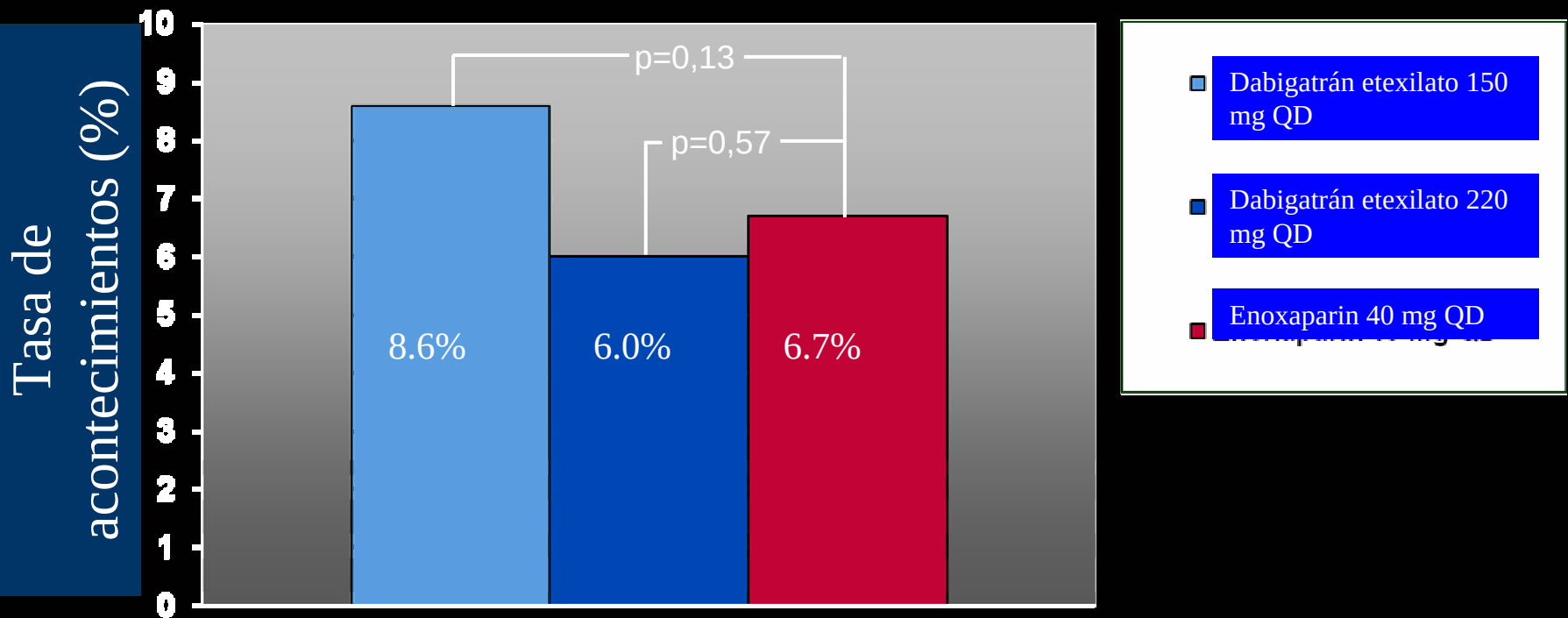
RE-NOVATE

**DABIGATRÁN
ETEXILATO FRENTE A
ENOXAPARINA PARA
PREVENIR LA
TROMBOEMBOLIA
VENOSA TRAS UNA
ARTROPLASTIA TOTAL
DE CADERA**



RE-NOVATE: criterio de valoración principal de la eficacia

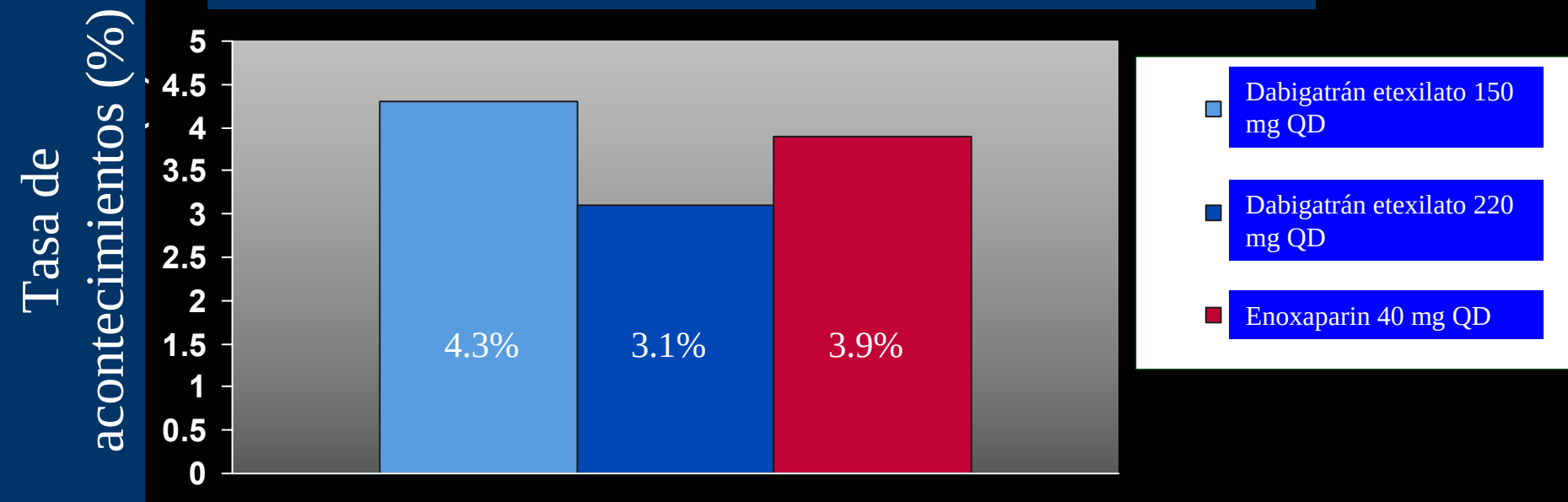
TEV total y mortalidad por cualquier causa



Valor de p de la no inferioridad frente a la enoxaparina: $<0,0001$ para las dosis de Dabigatran etexilate

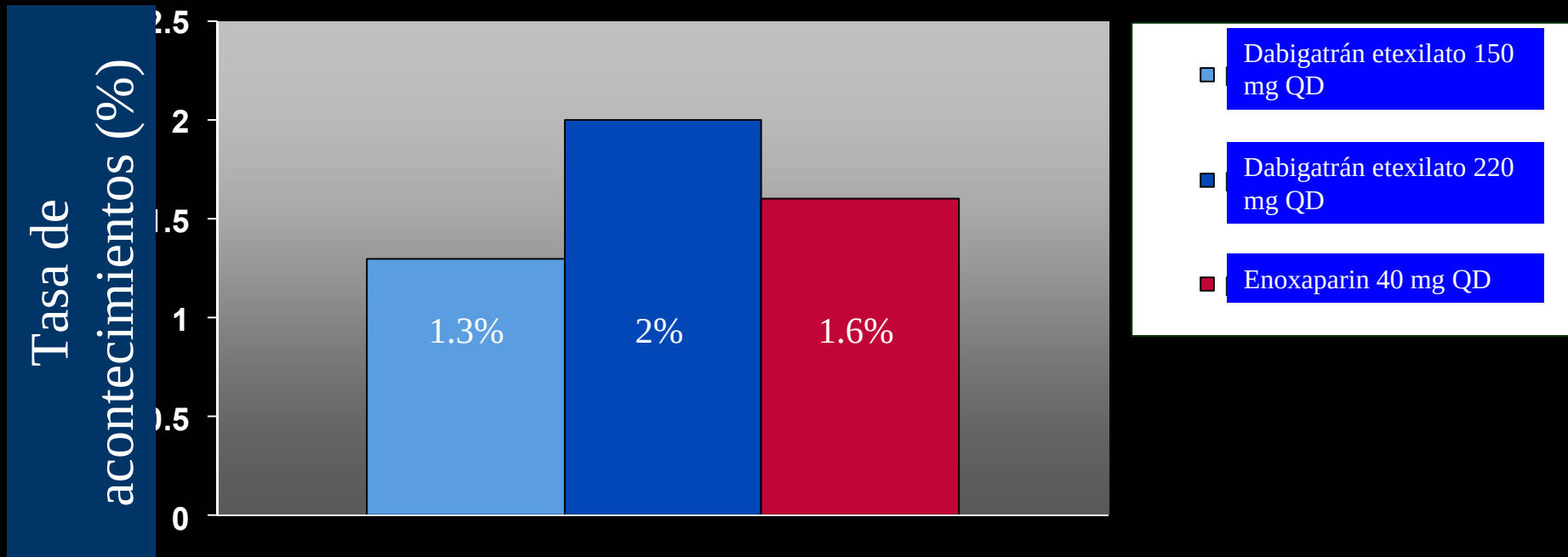
RE-NOVATE: criterios de valoración secundarios de la eficacia

TEV grave y mortalidad relacionada con la TEV



RE-NOVATE: criterios de valoración hemorrágicos

Hemorragia grave



Dabigatran for prevention of VTE after major orthopaedic surgery: results

	Enoxaparin	Dabigatran (150 mg)	Dabigatran (220 mg)
DVT, PE and all-cause mortality (%)			
RE-NOVATE	6.7	8.6 <i>p</i> <0.0001*	6.0 <i>p</i> <0.0001*
RE-MOBILIZE	25.3	33.7 <i>p</i> =0.0009 [†]	31.1 <i>p</i> =0.02 [†]
RE-MODEL	37.7	40.5 <i>p</i> =0.0005*	36.4 <i>p</i> =0.0345*
Major bleeding (%)			
RE-NOVATE	1.6	1.3	2.0
RE-MOBILIZE	1.4	0.6	0.6
RE-MODEL	1.3	1.3	1.5

*Non-inferior to enoxaparin; [†]inferior to enoxaparin

Eriksson *et al. Blood* 2006; Friedman *et al. J Thromb Haemost* 2007; Eriksson *et al. J Thromb Haemost* 2007

CONCLUSIONES

- Inhibid **Efecto anticoagulante predecible** la trombina
- No neces **Dosis oral fija una vez al día** monitorización
- Bajo riesgo de interacciones medicamentosas
- No e **No trombopenia inducida por heparina**



CONCLUSIONES

DABIGATRÁN

ANTICOAGULACIÓN EFECTIVA CON
BAJO RIESGO DE SANGRADO