

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (06/04/2009)

# DABIGATRÁN

### Datos del solicitante

Dr. XXX del Servicio de Traumatología solicita la inclusión de Dabigatrán para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de rodilla o cadera.

### Datos del medicamento

**DCI:** DABIGATRÁN ETEXILATO

**Grupo terapéutico:** B01AE INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

**Forma farmacéutica:** CÁPSULAS

**Composición cuantitativa:** 75MG y 110MG

**Vía de administración:** Oral

**Presentaciones comerciales:**

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVP
660791	PRADAXA®	75 MG	10 cápsulas	BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA	27.63 €
660528	PRADAXA®	75 MG	30 cápsulas	BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA	82.89 €
660529	PRADAXA®	75 MG	60 cápsulas	BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA	158.19 €
660792	PRADAXA®	110 MG	10 cápsulas	BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA	27.63 €
660531	PRADAXA®	110 MG	30 cápsulas	BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA	82.89 €
660532	PRADAXA®	110 MG	60 cápsulas	BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA	158.19 €

### Farmacología

#### **Acción farmacológica:**

- Antitrombótico. El dabigatrán etexilato es un profármaco inactivo, que tras su absorción se metaboliza a través de esterasas plasmáticas y hepáticas a su forma activa, dabigatrán. Éste es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la

trombina, enzima que cataliza la transformación del fibrinógeno en fibrina. La inhibición de la cascada de coagulación evita la formación de trombos. Además, el dabigatrán parece inhibir la agregación plaquetaria.

## **Farmacocinética:**

Vía oral, intravenosa:

- Absorción: El dabigatrán etexilato es un profármaco que se metaboliza en plasma e hígado por esterasas, dando lugar al dabigatrán. La biodisponibilidad de éste es de 6,5%. El Tmax es de 0,5-2 h en voluntarios sanos, mientras que en pacientes se prolonga hasta las 6 h en el primer día, por motivos relacionados con la propia intervención. Esta diferencia se iguala con dosis posteriores, de forma que al alcanzar el estado estacionario tras tres días, se alcanza la Cmax de 84-460 ng/ml al cabo de 2-4 h, tras dosis de 220 mg.

Alimentos: no afectan a la biodisponibilidad, pero retrasan la Cmax unas 2 h.

- Distribución: Unión baja a proteínas plasmáticas (35%). Vd de 60-70l.

- Metabolismo: El dabigatrán se metaboliza parcialmente en el hígado mediante reacciones de acilglucuronidación, dando cuatro metabolitos biológicamente activos que suponen cada uno un 10% del dabigatrán plasmático. Se han detectado trazas de otros metabolitos.

- Eliminación: Se elimina fundamentalmente en forma inalterada por orina (85%) y minoritariamente en heces (6%). El 88-94% de una dosis i.v. se obtiene en orina al cabo de 168 h. Presenta una t1/2 de 12-14 h en voluntarios sanos y 14-17 h en pacientes intervenidos. Su Cl es de 100 ml/min, lo que indica eliminación por filtración glomerular.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Sexo: Si bien en mujeres el AUC es un 40-50% superior, no es necesario un reajuste posológico.

- Ancianos: El AUC aumentó un 40-60% y la Cmax un 25%, comparados con pacientes más jóvenes. Sin embargo, estas diferencias eran explicables por la disminución fisiológica de la función renal.

- Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 50-80 ml/min) CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

se apreció un AUC 2,7 veces mayor que en caso de funcionalidad renal normal. En casos graves (CLcr < 50 ml/min) se multiplicó por seis el AUC y la t1/2 se duplicó.

## **Indicaciones clínicas:**

TROMBOEMBOLISMO VENOSO. Prevención primaria de tromboembolismos venosos en adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla.

## **Posología:**

- Adultos, oral: Iniciar el tratamiento con una dosis de 110 mg, administrada 1-4 horas después de la intervención. Se continuará el tratamiento con una dosis de 220 mg/24 h. Si la hemostasia no está asegurada, se recomienda retrasar el inicio del tratamiento, en cuyo caso se iniciará con dosis de 220mg/24h.

- Niños y adolescentes menores de 18 años, oral: No se ha evaluado la seguridad y eficacia.

- Ancianos mayores de 75 años, oral: Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 75 mg, seguida de dosis de mantenimiento de 150mg/24h.

La duración del tratamiento en todos los casos será de un total de 28-35 días (reemplazo de cadera) ó 10 días (reemplazo de rodilla).

El tratamiento se suspenderá en el caso de que aparezca hemorragia grave.

Transferencia de tratamientos:

- De dabigatrán a anticoagulante parenteral: Esperar 24 h después de la última dosis de dabigatrán antes de iniciar un anticoagulante parenteral.

- De anticoagulante parenteral a dabigatrán: No existen datos. No iniciar antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral.

Posología en situaciones especiales:

- Insuficiencia renal moderada (CLcr entre 30-50 ml/min) se iniciará con una dosis de 75 mg, seguido de dosis de 150 mg/24 h.

## NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:

La dosis diaria se administrará en una única toma, ingiriendo las cápsulas enteras con un vaso de agua, acompañadas o no con alimentos.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al dabigatrán etexilato o a cualquier componente del medicamento.
- HEMORRAGIA. Debido a los efectos antitrombóticos del dabigatrán, se debe evitar su uso en personas con hemorragia activa y significativa, lesiones orgánicas que puedan dar lugar a hemorragia o ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN.
- Insuficiencia renal grave (CLcr <30ml/min). No se ha evaluado la seguridad y eficacia.
- Enfermedad o insuficiencia hepática que pongan en peligro la supervivencia, así como pacientes con elevación de transaminasas superior a 2 veces el LSN. No se ha evaluado la seguridad y eficacia.
- Pacientes con catéteres espinales permanentes. Existe riesgo elevado de hematoma espinal y parálisis permanente. Se recomienda evitar la utilización.

### **Precauciones**

DIATESIS HEMORRÁGICA. El dabigatrán podría favorecer la aparición de hemorragias, especialmente en pacientes con tendencia a dicha hemorragia, como en el caso de TROMBOPENIA o alteración en la funcionalidad plaquetaria, ÚLCERA PÉPTICA activa, HEMORRAGIA INTRACRANEAL, ENDOCARDITIS INFECCIOSA, TRAUMATISMO grave y reciente o en pacientes sometidos a CIRUGÍA cerebral, espinal u oftálmica reciente, así como en biopsia. Se aconseja vigilar estrechamente al paciente por si apareciesen síntomas de hemorragia interna, tales como anemia o sangrado. Si apareciese hemorragia grave, se aconseja suspender el tratamiento e CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

investigar el origen de la hemorragia.

- ANESTESIA EPIDURAL, ANESTESIA ESPINAL o punción lumbar. Existe riesgo de aparición de hematomas epidurales o espinales que podrían ocasionar parálisis a largo plazo o incluso permanente, especialmente en pacientes a los que se haya implantado un catéter espinal permanente o si están tratados con otros fármacos anticoagulantes. La primera dosis de dabigatrán deberá administrarse al menos dos horas después de la retirada del catéter, y el paciente deberá ser vigilado estrechamente. Se aconseja evitar la utilización en caso de catéteres espinales permanentes.
- Insuficiencia renal. Al eliminarse inalterado por orina, en caso de insuficiencia renal podría acumularse. No parece preciso realizar ajustes posológicos en insuficiencia renal leve (CLcr 50-90 ml/min), pero en insuficiencia renal moderada (CLcr 30-50 ml/min) se recomienda dosis de inicio de 75 mg y de mantenimiento de 150 mg/24 h. La utilización en insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) está contraindicada.
- Niveles de transaminasas. Se aconseja determinar los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, y no hacerlo si estos fueran superiores a dos veces el LSN.

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene amarillo naranja S como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico incluido asma, especialmente en pacientes con ALERGIA A SALICILATOS.

### **Interacciones**

- AINE. Los AINE podrían incrementar el riesgo de hemorragia espontánea, especialmente aquellos de elevada semivida (superior a 12 h). Se aconseja vigilar estrechamente a pacientes que reciban tratamientos no puntuales con un AINE.
- Amiodarona. La amiodarona ocasiona aumentos del AUC y Cmax de dabigatrán un 60% y 50% respectivamente. Si bien el mecanismo no está

bien establecido, se sabe que dabigatrán es sustrato de glicoproteína P, y la amiodarona es un potente inhibidor de dicho transportador. El efecto de la amiodarona podría persistir durante semanas tras su retirada, debido a su prolongada semivida, por lo que los pacientes que hayan recibido amiodarona deberán seguir dosis de mantenimiento de 150 mg/24 h. Esta interacción podría ser también posible para otros inhibidores potentes de la glicoproteína P, como verapamilo o claritromicina. El fabricante contraindica la asociación con quinidina.

- Antitrombóticos. La administración conjunta de dabigatrán junto con fármacos anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina), heparinas y derivados (incluido antitrombina), antiagregantes plaquetarios (abciximab, clopidogrel, dipiridamol, ditazol, epoprostenol, eptifibátida, iloprost, ticlopidina, tirofiban), enzimas antitrombóticas (alteplasa, drotrecogin alfa, estreptoquinasa, reteplasa, tenecteplasa, uroquinasa), otros inhibidores de la trombina (bivalirudina, desirudina, lepirudina) u otros antitrombóticos (fondaparinux) entre otros, podría incrementar el riesgo de hemorragias. Se recomienda evitar la administración conjunta.
- Inductores de la glicoproteína P. Ya que el dabigatrán es sustrato de este transportador, podría producirse alteraciones en la absorción, distribución o eliminación por efecto de fármacos inductores como rifampicina o hipérico. Se aconseja precaución.

El dabigatrán no induce ni inhibe los sistemas enzimáticos del citocromo P450. Se ha evaluado la posible interacción con

atorvastatina, digoxina, pantoprazol, ranitidina y diclofenaco, sin apreciarse interacciones significativas.

### **Reacciones Adversas**

El perfil de seguridad de dabigatrán se ha obtenido de cuatro ensayos clínicos controlados con comparador activo que estudiaron a más de 10.000 pacientes. La mayor parte de los pacientes fueron tratados con dosis de 150-220 mg/24 h, pero también se experimentaron dosis superiores. La reacción adversa más frecuente fue la hemorragia en distintas localizaciones (14%), de las que el 2% fueron hemorragias graves. Estas cifras fueron similares a las obtenidas con enoxaparina.

- Digestivas: HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL (0,6-1,2%), HEMORRAGIA RECTAL (0,4-0,6%) o hemorragia hemorroidal (0,2-0,3%).
- Hepáticas: INCREMENTO DE LOS VALORES DE TRANSAMINASAS, con aumento de ALT (0,3-0,7%), de AST (0,2-0,3%), HIPERBILIRRUBINEMIA (0,1%).
- Respiratorias: EPISTAXIS (0,6-0,7%).
- Urinarias: HEMATURIA (1,4%).
- Dermatológicas: (0,1-1,0%) hemorragia cutánea.
- Osteomusculares: (0,1-1,0%) hemartrosis.
- Hematológicas: ANEMIA (4-4,4%), HEMATOMA (1,4%), disminución de hemoglobina (1,3-1,6%); poco frecuentes (0,1-1%) TROMBOPENIA (0,1-0,2%), HEMORRAGIA (0,2-0,7%), disminución de hematocrito (0,2%).
- Generales: (0,1-1,0%) hemorragia en el lugar de la inyección al administrar fármacos parenterales o introducir catéteres.

### **Evaluación de la eficacia**

Existen varios ensayos clínicos realizados con dabigatrán:

- El estudio BISTRO-I fue realizado en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera para investigar la prevención del tromboembolismo

venoso, dando dosis escaladas de dabigatrán. La eficacia del fármaco fue valorada por la aparición de trombosis venosa profunda (TVP), detectada por flebografía y la confirmación objetiva de una embolia pulmonar sintomática, siendo la

frecuencia de TVP del 12,4%, siendo más alta en el grupo que recibió dosis más bajas y menor, incluso nula, en el grupo que llevaban dosis más altas.

- El estudio BISTRO-II es aleatorizado y establece grupos paralelos de enoxaparina 40mg al día y dabigatrán con cuatro dosis diferentes. Los resultados respecto a la aparición de tromboembolismo venoso demostraron criterios de no inferioridad de dabigatrán con respecto a enoxaparina.

- Posteriormente se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos, de doble ciego y de confirmación de dosis, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastias de cadera) para establecer la duración de la tromboprolifaxis. Los pacientes recibieron dabigatrán a dosis de 75 mg o 110 mg en las 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 ó 220 mg diarios, habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después diariamente.

En el ensayo RE-MODEL (artroplastia de rodilla) el tratamiento se administró durante 6-10 días y en el ensayo RE-NOVATE (artroplastia de cadera) durante 28-35 días. Se trataron un total de 2.076 pacientes (rodilla) y 3494 (cadera), respectivamente.

La combinación de TEV total (incluyendo embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración en ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluyendo EP y trombosis venosa profunda proximal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con TEV constituyeron la variable de

valoración secundaria y se considera de mejor relevancia clínica.

Los resultados de ambos ensayos demostraron que el efecto antitrombótico de Dabigatrán 220 mg y 150 mg fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y la mortalidad relacionada con TEV, con la dosis de 150 mg, fue ligeramente peor que enoxaparina. Se obtuvieron mejores resultados con la dosis de 220mg, en que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que enoxaparina.

Los ensayos clínicos se han realizado en una población de pacientes con una media de edad > 65 años.

En los ensayos clínicos de fase III no se apreciaron diferencias en los datos de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres.

En la población de pacientes estudiada en los ensayos RE-MODEL y RE-NOVATE (5.539 pacientes tratados), los pacientes padecían, de forma concomitante, hipertensión (51%), diabetes (9%) y enfermedad arterial coronaria (9%); el 20% tenía antecedentes de insuficiencia venosa. Ninguna de estas enfermedades influyó en los efectos de dabigatrán en la prevención del TEV o sobre las tasas de sangrado.

Una de las limitaciones de estos dos ensayos es el empleo de la flebografía como método diagnóstico de la trombosis venosa, ya que en un 24% de los pacientes (RE-NOVATE) no pudieron ser evaluados por dificultades encontradas en la realización de la técnica.

Los datos relativos al criterio de valoración TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran en la siguiente tabla:

<b>TEV mayor y mortalidad</b>			
<b>Ensayo</b>	<b>Dabigatrán 220mg</b>	<b>Dabigatrán 110mg</b>	<b>Enoxaparina 40mg</b>
<b>RE-NOVATE (cadera)</b>			
<b>N</b>	909	888	917
<b>Incidencias (%)</b>	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
<b>Relación de riesgo respecto a enoxaparina</b>	0,78	1,09	
<b>IC 95%</b>	0,48 - 1,27	0,70 - 1,70	
<b>RE-MODEL (rodilla)</b>			
<b>N</b>	506	527	511
<b>Incidencias (%)</b>	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
<b>Relación de riesgo respecto a enoxaparina</b>	0,73	1,08	
<b>IC 95%</b>	0,36 - 1,47	0,58 - 2,01	

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la siguiente tabla:

<b>TEV total y mortalidad</b>			
<b>Ensayo</b>	<b>Dabigatrán 220mg</b>	<b>Dabigatrán 110mg</b>	<b>Enoxaparina 40mg</b>
<b>RE-NOVATE (cadera)</b>			
<b>N</b>	880	874	897
<b>Incidencias (%)</b>	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
<b>Relación de riesgo respecto a enoxaparina</b>	0,9	1,28	
<b>IC 95%</b>	0,63 - 1,29	0,93 - 1,78	
<b>RE-MODEL (rodilla)</b>			
<b>N</b>	503	526	512
<b>Incidencias (%)</b>	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
<b>Relación de riesgo respecto a enoxaparina</b>	0,97	1,07	
<b>IC 95%</b>	0,82 - 1,13	0,92 - 1,25	

En el estudio RE-NOVATE, se observó TVP total en el 6% de los pacientes que recibieron 220mg de dabigatrán, en el 8,6% de los que recibieron 150mg y en el 6,7% del grupo de enoxaparina, lo que demuestra la no inferioridad estadística de dabigatrán con respecto a enoxaparina.

En el estudio RE-MODEL se observó TEV total en el 36,4% de los pacientes en el grupo que recibió 220mg de Dabigatrán, en el 40,5% de los pacientes que recibieron 150mg y en el 37,7% de los pacientes que recibieron enoxaparina, demostrándose de nuevo la no inferioridad de dabigatrán con respecto a enoxaparina.

- Un último estudio en cirugía ortopédica es el ensayo RE-MOBILIZE. Dadas las diferencias en el uso de enoxaparina entre Norteamérica y

Europa, este estudio compara varias dosis de dabigatrán con la forma americana de administración de enoxaparina 30mg/12h empezando 12-24h tras la cirugía. La variable de eficacia se valoró mediante flebografía, y muestra unos resultados de incidencia de tromboembolismo venoso del 31,1%, 35,7% y 25,3%, en los grupos de dabigatrán 150mg, 220mg y enoxaparina respectivamente, no alcanzándose el objetivo de no inferioridad. A diferencia de los estudios europeos, las muertes relacionadas con tromboembolismo fueron superiores en los grupos de dabigatrán.

## Evaluación de la seguridad

En lo que concierne a la seguridad del fármaco, en el ensayo BISTRO-I se consideró que la dosis de 300mg es limitante, dado que 20 pacientes presentaron diversas manifestaciones de sangrado.

En los ensayos clínicos RE-NOVATE y RE-MODEL se siguieron los criterios de la *Internacional Society on Trombosis and Haemostasis* (ISTH) para definir hemorragia mayor:

- Aquel sangrado clínicamente significativo asociado a una pérdida de más de 20g/l de hemoglobina.
- La hemorragia que lleva a la necesidad de transfusión de 2 o más unidades de concentrados de hematíes.

- El sangrado fatal, retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal.
- El sangrado que pone en peligro la vida, obliga a la interrupción del tratamiento o lleva a la necesidad de reintervención.

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la siguiente tabla:

<b>Ensayo</b>	<b>Dabigatrán 220mg</b>	<b>Dabigatrán 110mg</b>	<b>Enoxaparina 40mg</b>
<b>RE-NOVATE (cadera)</b>			
<b>Pacientes tratados N</b>	1146	1163	1154
<b>Número de episodios de sangrado mayores N(%)</b>	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
<b>RE-MODEL (rodilla)</b>			
<b>Pacientes tratados N</b>	679	703	694
<b>Número de episodios de sangrado mayores N(%)</b>	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

En ambos estudios, la tasa de complicaciones hemorrágicas fue baja, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Se estudiaron en todos los pacientes los indicadores de funcionalidad hepática como medida directa de una posible toxicidad a este nivel, debido a los antecedentes del ximelagatrán, valorándose como tal un incremento de más de tres veces el límite superior de la normalidad de las transaminasas, demostrándose que no hubieron diferencias con dabigatrán respecto a enoxaparina (2,2% por 3,5% respectivamente). Además no se observaron cambios en la exposición de dabigatrán en pacientes con insuficiencia hepática moderada, pero se

CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

excluyeron los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas dos veces por encima del límite superior de la normalidad, por lo que este fármaco está contraindicado en pacientes con hepatopatía grave.

No se reportó ningún episodio coronario agudo durante el seguimiento de un año de los pacientes que recibieron 220mg de dabigatrán, lo que sugiere que este fármaco no ejerce el llamado efecto rebote y que la seguridad cardiovascular es total.

La tolerancia general fue muy buena, con una tasa de acontecimientos adversos relacionados con el fármaco muy baja y similar a la de la enoxaparina, con la consideración de que dabigatrán se administra por vía oral y que no se

documentó ningún caso de hipersensibilidad en un conjunto de más de 8000 pacientes reclutados en los ensayos clínicos fase II y fase III. En el estudio RE-MOVILIZE, respecto a la seguridad no

hubo diferencias entre los tres grupos de tratamiento, alcanzándose la variable de seguridad y de no inferioridad.

## Evaluación económica

En la siguiente tabla se muestra el coste por tratamiento de las alternativas farmacológicas para la prevención de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía

programada de reemplazo total de rodilla o cadera disponibles en el hospital junto con la nueva alternativa solicitada.

	<b>Dabigatrán</b>	<b>Enoxaparina</b>	<b>Fondaparinux</b>
<b>Posología</b>	<u>Rodilla</u> : 110mg 1-4h después de intervención + 220mg/día durante 10 días <u>Cadera</u> : 110mg 1-4h después de intervención + 220mg/día durante 28-35 días	Cirugía ortopédica: 40mg/día 12h antes de intervención hasta 4 semanas	Cirugía ortopédica: 2,5mg 6h después de intervención + 2,5mg/día durante 33 días
<b>Coste tto./día</b>	5,5€	3,9€	13,8€
<b>Coste tto./paciente</b>	Rodilla: 58€ Cadera: 157,5€- 196,2€	113,1€	469,2€

## Conclusiones

Estos resultados demuestran que dabigatrán tiene una eficacia similar a enoxaparina para reducir el riesgo total de tromboembolismos venosos y mortalidad por todas las causas, tras una intervención de sustitución total de cadera o rodilla. Además, la frecuencia de las hemorragias fue baja y comparable en los tres grupos estudiados (dabigatrán 150 y 220mg y enoxaparina). Así pues, teniendo en cuenta la facilidad de administración una vez al día y que no es necesaria una monitorización de la coagulación, dabigatrán etexilato puede considerarse una alternativa atractiva a las demás pautas de profilaxis antitrombótica para pacientes tratados con intervenciones de sustitución total de

cadera o rodilla. Se están desarrollando ensayos en nuevas indicaciones como tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso, prevención de ictus en fibrilación auricular y síndrome coronario agudo.

Hay que tener en cuenta que existe otro antitrombótico oral, rivaroxaban, que está autorizado por la Agencia Española del Medicamento desde octubre de 2008, pero todavía no está comercializado, con características similares al dabigatrán.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Pradaxa®
2. Ficha técnica de Clexane®
3. Ficha técnica de Arixtra®
4. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RENOVATE Study Group. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):949-56. Erratum in: *Lancet*. 2007 Dec
5. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. *J Thromb Haemost*. 2007 Nov
6. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTROI. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, Hermansson K, Kohlbrenner V. *J Thromb Haemost*. 2004 Sep.
7. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, Ahnfelt L, Piovella F, Stangier J, Kälebo P, Reilly P; BISTRO II Study Group. *J Thromb Haemost*. 2005 Jan
8. Ficha técnica de Xarelto®