



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas  
Centro Nacional de Farmacovigilancia

0557/CNFV/DFV/DNFD  
26 de mayo de 2014

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: MAGÍSTER ERIC CONTE  
Director Nacional de Farmacia y Drogas



#### NOTA INFORMATIVA

**DABIGATRÁN: ESTUDIO DE LA FDA DE PACIENTES DE MEDICARE QUE ENCONTRÓ MENOR RIESGO DE DERRAME CEREBRAL Y MUERTE CON DABIGATRÁN EN COMPARACIÓN CON WARFARINA.**

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CNFV), DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS (DNFD) DEL MINISTERIO DE SALUD (MINSA), DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN EMITIDA POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

En su estudio en curso del anticoagulante Pradaxa® (Dabigatrán), la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) completó recientemente un nuevo estudio en pacientes de Medicare en el que compara Dabigatrán con un anticoagulante antiguo, Warfarina, para determinar el riesgo de accidente isquémico o derrame causado por un coágulo, hemorragia cerebral, hemorragia gastrointestinal severa, infarto de miocardio y muerte. Pradaxa y Warfarina se usan para reducir el riesgo de derrame y coágulos de sangre en pacientes con un tipo común de anomalía en el ritmo cardíaco denominado fibrilación auricular no valvular.

El nuevo estudio incluyó información de más de 134.000 pacientes de Medicare, de 65 años o mayores, y concluyó que entre los nuevos usuarios de medicamentos anticoagulantes, Dabigatrán estuvo asociado con un menor riesgo de derrames causados por coágulos, hemorragia cerebral y muerte, en comparación con Warfarina. El estudio también encontró un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal severa con el uso de Dabigatrán en comparación con Warfarina. El riesgo de infarto de miocardio fue similar con los dos medicamentos.

Lo más importante es que el nuevo estudio se basa en un grupo más numeroso y de mayor edad que el usado en el estudio previo de la FDA de datos posteriores a la comercialización, y utilizó un método analítico más sofisticado para captar y analizar los sucesos de interés. Las conclusiones del estudio, excepto en relación con el infarto de miocardio, son similares a los resultados de las pruebas clínicas que proporcionaron la base para la aprobación de Dabigatrán.

Como resultado de este estudio reciente, la FDA todavía considera que Dabigatrán ofrece un perfil de mayor beneficio que riesgo y no hizo cambios a la actual información para prescribir ni a las recomendaciones de uso. Los pacientes no deben dejar de tomar Dabigatrán (o Warfarina) sin consultar primero con sus profesionales de la salud. Dejar de tomar medicamentos anticoagulantes como Dabigatrán y Warfarina puede aumentar el riesgo de derrame y causar discapacidad permanente y la muerte. Los profesionales de la salud que receten Dabigatrán deben continuar siguiendo las recomendaciones de dosis en la información para prescribir del medicamento.

Datos sobre Pradaxa (Dabigatrán etexilato mesilato): Desde su aprobación en octubre del 2010 hasta diciembre del 2013, se dispensaron aproximadamente 6,2 millones de recetas a 934.000 pacientes a quienes se les recetó Pradaxa® (Dabigatrán etexilato mesilato).<sup>2</sup>

Resumen de datos: La FDA completó un estudio de cohortes en que se observó a beneficiarios de Medicare y se comparó Pradaxa (Dabigatrán) con Warfarina y sus tasas de accidente isquémico, hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal severa, infarto de miocardio y muerte. El estudio incluyó a nuevos usuarios de Dabigatrán y Warfarina que habían recibido un diagnóstico de fibrilación auricular en los seis meses anteriores al inicio del tratamiento con dichos medicamentos. El estudio incluyó a más de 134.000 pacientes y 37.500 años-persona de seguimiento. Se usaron datos administrativos y reclamos de seguro para identificar los resultados en pacientes.

Dabigatrán estuvo asociado con:

- Un menor riesgo de accidente isquémico, hemorragia intracraneal y muerte en comparación con Warfarina;
- Un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal severa en comparación con Warfarina, y

"CAMBIO EN LA SALUD, UN COMPROMISO DE TODOS"  
APARTADO POSTAL 06812, PANAMÁ 0816, PANAMÁ

- Un riesgo similar de infarto de miocardio en comparación con Warfarina.

Los resultados del estudio, con la excepción de los relacionados con el infarto de miocardio, son similares a los resultados de la prueba clínica RE-LY (Evaluación al azar de terapia con anticoagulantes a largo plazo o Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) que fueron la base de la aprobación del Pradaxa por la FDA.<sup>1</sup> En el estudio RE-LY, se observó un mayor riesgo de infarto de miocardio con Pradaxa en comparación con Warfarina.

Cuadro 1. Tasas de incidencia y tasas ajustadas de peligro que comparan las cohortes de nuevos usuarios de 75 mg o 150 mg de Pradaxa\* o Warfarina para fibrilación auricular no valvular en base a los datos de Medicare del 2010-2012. Warfarina es el grupo de referencia.

	Tasa de incidencia por 1.000 años-persona		Tasa ajustada de peligro (95% CI)
	Pradaxa (Dabigatrán)	Warfarina	
Accidente isquémico	11,3	13,9	0,80 (0,67-0,96)
Hemorragia intracraneal	3,3	9,6	0,34 (0,26-0,46)
Hemorragia gastrointestinal severa	34,2	26,5	1,28 (1,14-1,44)
Infarto agudo de miocardio	15,7	16,9	0,92 (0,78-1,08)
Mortalidad	32,6	37,8	0,86 (0,77-0,96)

\* Los resultados iniciales para Pradaxa se basan en el análisis conjunto de los que reciben 75mg y 150mg sin estratificación por dosis.

Este estudio incluyó ajustes en caso de muchas variables con el potencial de distorsión; sin embargo, es posible que existan otras distorsiones causadas por otros factores no mensurados. La mayoría de los resultados se basaron en algoritmos validados previamente con altos valores positivos de predicción, pero no fueron validados por un análisis de las historias médicas.

Los resultados para la hemorragia gastrointestinal son diferentes de los de nuestro análisis previo en el Programa Modular Mini-Sentinel, que descubrió una tasa menor de hemorragias intracraneales y gastrointestinales entre los nuevos usuarios de Pradaxa, en comparación con los nuevos usuarios de Warfarina. Aproximadamente 10.600 nuevos usuarios de Pradaxa fueron incluidos en este análisis, dos tercios de los cuales (64%) tenían más de 65 años. El análisis del Programa Modular no permitía un ajuste riguroso de las variables de distorsión, a diferencia de los datos de Medicare.

El estudio de Medicare fue más grande, evaluó a una población relativamente de mayor edad (todos mayores de 65 años) y encontró que Pradaxa estaba asociada con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal en comparación con Warfarina. Estos resultados son similares a la prueba clínica RE-LY que mostró que el riesgo de hemorragia gastrointestinal con Pradaxa, en comparación con Warfarina, aumentaba con la edad. La disparidad entre los resultados del estudio de Medicare y el análisis previo del Programa Modular Mini-Sentinel puede reflejar las diferencias de edad en los dos grupos de pacientes.

La FDA sigue investigando las razones de las diferencias en las tasas de hemorragia gastrointestinal severa para Dabigatrán y Warfarina que se observaron en los estudios de Medicare y Mini-Sentinel. Seguimos estudiando el uso de anticoagulantes y el riesgo de hemorragia, y les comunicaremos cualquier información pertinente que esté disponible.

**Referencias.**

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151.
2. IMS, National Prescription Audit (NPA) and IMS, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT) Databases. October 2010-December 2013. Extracted February 2014. 1.

**Antecedentes:** La Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) ha evaluado la nueva información sobre el riesgo de hemorragia grave asociado con el uso de los anticoagulantes Dabigatrán (Pradaxa) y Warfarina. Tras la aprobación de Pradaxa, la FDA recibió un gran número de reportes posteriores a la comercialización de sangrado entre los usuarios de Pradaxa. Como resultado, la FDA investigó las tasas reales de sangrado gastrointestinal y hemorragia intracraneal para los nuevos usuarios de Pradaxa en comparación con los nuevos usuarios de la Warfarina.

Esta evaluación se realizó utilizando las reclamaciones de seguros y los datos administrativos de Mini-Sentinel piloto del Sentinel Initiative.<sup>2</sup> Los resultados de esta evaluación Mini-Sentinel indican que las tasas de hemorragia asociados con nuevo uso de Pradaxa no parecen ser superiores a las

tasas de hemorragia asociados al nuevo uso de la Warfarina, lo cual es consistente con las observaciones del ensayo clínico a gran escala que se utiliza para aprobar Pradaxa (el ensayo RELY) 0.1. FDA continúa evaluando las múltiples fuentes de datos en la revisión de seguridad de este asunto. Pradaxa y Warfarina son medicamentos importantes que pueden causar sangrado y que pueden conducir a consecuencias graves o incluso fatales. El riesgo de sangrado es un riesgo bien conocido de fármacos anticoagulantes.

La FDA no ha cambiado sus recomendaciones con respecto a Pradaxa. Pradaxa proporciona un beneficio importante para la salud cuando se usa según las indicaciones. Los profesionales sanitarios que prescriben Pradaxa deben seguir cuidadosamente las recomendaciones de dosificación en la información para prescribir del medicamento, especialmente para los pacientes con insuficiencia renal para reducir el riesgo de sangrado. Los pacientes con fibrilación auricular no deben dejar de tomar Pradaxa sin antes consultar con su profesional de la salud. Detener el uso de medicamentos anticoagulantes como Pradaxa puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular. Los derrames cerebrales pueden conducir a una discapacidad permanente y la muerte.

Mini-Sentinel es un proyecto piloto de la Iniciativa Sentinel. La Iniciativa Sentinel es patrocinado por la FDA para crear un sistema de vigilancia activa a partir de datos electrónicos de salud pre-existentes de múltiples fuentes para evaluar la seguridad de los medicamentos aprobados y otros productos médicos. Como parte de una revisión de seguridad de Pradaxa, FDA también está llevando a cabo dos evaluaciones observacionales, basados en el protocolo planificado que evaluarán a los pacientes que toman Pradaxa y evaluará los eventos de sangrado. La agencia seguirá comunicando a los profesionales sanitarios y al público cualquier información relevante que esté disponible en el riesgo de sangrado y de Pradaxa.

#### Información adicional para pacientes:

- Pradaxa es un anticoagulante que puede ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos que pueden causar un accidente cerebrovascular.
- No deje de tomar Pradaxa sin consultar a su profesional de la salud en primer lugar. Detener el uso de anticoagulantes de repente le puede poner en riesgo de un accidente cerebrovascular.
- Tenga en cuenta que mientras esté en tratamiento con Pradaxa puede aparecer moretones con mayor facilidad, y puede tomar más tiempo para cualquier sangrado se detenga.
- Llame a su profesional de la salud y busque atención médica inmediata si presenta cualquiera de los siguientes signos o síntomas: sangrado inusual de las encías, hemorragias nasales frecuentes, sangrado vaginal o menstrual más pesado de lo normal durante sus periodos, sangrado intenso o sangrado que no se puede controlar, orina rosada o marrón, heces de color rojo o negro, moretones que se producen o se hacen más grandes sin una causa conocida, tos con sangre o coágulos de sangre, vómitos con sangre o vómito que parece café molido.
- Discuta cualquier pregunta o preocupación acerca de Pradaxa con su profesional de la salud.

#### Información adicional para los profesionales de la salud (actualizado a partir de 12/7/2011):

- Los resultados de la evaluación de la FDA de las tasas de hemorragia a partir de datos del proyecto Mini-Sentinel indican que las tasas de incidencia de hemorragia intracraneal y gastrointestinal para los nuevos usuarios de Pradaxa no parecen ser superiores a las tasas para los mismos tipos de sangrado para los nuevos usuarios de la Warfarina.
- Asegúrese de que sus pacientes conozcan los signos y síntomas de sangrado y cuándo buscar atención médica.
- Pradaxa está aprobado para reducir el riesgo de ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Pradaxa es eliminado por los riñones, por lo tanto: la función renal debe ser evaluada antes del tratamiento con Pradaxa para determinar la dosis apropiada, la función renal debe ser reevaluada durante el tratamiento con Pradaxa si está clínicamente indicado (por ejemplo, función renal fluctuante, el uso de diuréticos, hipovolemia), y la dosis debe ajustarse de acuerdo con las recomendaciones de la información para prescribir del medicamento.
- Para los pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) > 30 ml/min, la dosis recomendada de Pradaxa es de 150 mg por vía oral dos veces al día.
- Para los pacientes con insuficiencia renal grave, seguir las dosis recomendadas: para los pacientes con depuración de creatinina de 15-30 ml/min, la dosis recomendada es de 75 mg por vía oral dos veces al día. Las recomendaciones de dosis para pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min o en diálisis no puede ser proporcionada.

Evaluación de la base de datos Mini-Sentinel: Para comparar las tasas de ciertos eventos de sangrado en pacientes que reciben tratamiento con Pradaxa o Warfarina, la FDA evaluó los índices

reales de hemorragia gastrointestinal e intracraneal utilizando las reclamaciones de seguros de salud y los datos administrativos de la Mini-Sentinel del Sentinel Initiative de la FDA.

La población sobre la que se basan los datos Mini-Sentinel no es necesariamente representativa de la población general de EE.UU., pero puede proporcionar información sobre una población de pacientes definidos. La población Mini-Sentinel proporciona tanto el número de eventos y el número de pacientes, lo que permite el cálculo de las tasas de incidencia.

La base de datos Mini -Sentinel se utilizó para identificar los códigos de diagnóstico de hospitalización para hemorragias intracraneales (HIC) y gastrointestinales (HGI) asociados con el nuevo uso de Pradaxa o Warfarina durante el período del 19 de octubre del 2010 (fecha de aprobación de la FDA de Pradaxa), hasta el 31 de diciembre 2011 Para las poblaciones en la evaluación de datos Mini-Sentinel, la tasa de incidencia combinada fue de 1.8 a 2.6 veces más alta para los nuevos usuarios de Warfarina que para los nuevos usuarios de Pradaxa. La tasa de incidencia de eventos HGI por 100.000 días en riesgo fue 1.6 a 2.2 veces más alta para los nuevos usuarios de Warfarina que para los nuevos usuarios de Pradaxa. La tasa de incidencia de eventos HIC por 100.000 días en riesgo fue de 2,1 a 3,0 veces más alta que con los nuevos usuarios de Warfarina que con los nuevos usuarios de Pradaxa. Los resultados indican que las tasas de hemorragia observadas asociadas con los nuevos usuarios de Pradaxa no parecen ser superiores a las tasas de hemorragia asociados los nuevos usuarios de la Warfarina.

#### Referencias.

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151.
2. IMS, Vector One®: National (VONA) and Total Patient Tracker (TPT) Database. October 2010 to August 2012. Extracted September 2012.

#### Panamá:

1. Nota Informativa: 1126/CNFV/DNFD, Panamá, 23 de noviembre de 2011. La AEMPS informa a los profesionales de la salud las nuevas recomendaciones antes de iniciar el tratamiento con Dabigatrán y a lo largo del mismo. La aparición de episodios hemorrágicos es una posible reacción adversa, conocida y frecuente para Dabigatrán. En los ensayos clínicos se observaron el 14% de los pacientes tratados en cirugía de cadera o de rodilla y en el 16.5% de los pacientes tratados con fibrilación auricular. Dado que la eliminación de Dabigatrán se realiza mayoritariamente por vía renal, entre otros, constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Las nuevas recomendaciones de control de la función renal son las siguientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con Dabigatrán debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, calculando la aclaración de creatinina (ACr), con el fin de excluir a pacientes con insuficiencia renal grave.
  - Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos).
  - En pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal moderada o leve, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año. El bajo peso corporal es un factor de riesgo para que se presenten los episodios hemorrágicos.
2. Nota Informativa: 0099/CNFV/DNFD, Panamá, 28 de enero de 2013. Dabigatrán Etxilato (Pradaxa): Contraindicaciones en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la revisión llevada a cabo en la Unión Europea sobre los datos de acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos observados en pacientes con prótesis valvulares mecánicas cardíacas, tratados con Dabigatrán etexilato (Pradaxa). El ensayo clínico RE-ALIGN y sus estudios de extensión comparó Dabigatrán etexilato con Warfarina en pacientes sometidos recientemente a implantación de prótesis valvulares mecánicas cardíacas y en pacientes en los que se implantó la prótesis valvulares más de 3 meses antes de entrar al estudio.

Estos datos muestran un mayor número de casos tromboembólicos y hemorrágicos en el grupo con Dabigatrán respecto al tratado con Warfarina. En consecuencia, Dabigatrán se ha contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las indicaciones y las condiciones de uso establecidas en la ficha técnica del medicamento.



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas  
Centro Nacional de Farmacovigilancia

3. En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas se encuentran registrados tres (3) productos que contienen Dabigatrán como principio activo.
4. En fechas recientes (2014) en el Centro Nacional de Farmacovigilancia se recibió una notificación de sospecha de reacción adversa asociada a este principio activo (moretones en la piel) la cual está en proceso de evaluación.
5. El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales de la salud y pacientes tomar en consideración la información que se comunica en esta nota informativa vigilando los acontecimientos de seguridad que se puedan presentar durante la terapia con Dabigatrán.

El CNFV los exhorta a reportar sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404, Fax: 512-9404/9196 o al email [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

**P.D.:** El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

IC

ÚLTIMA LÍNEA

