

## DISPOSICIÓN N° 3767



BUENOS AIRES, 13 DE ABRIL DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000109-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

## DISPOSICIÓN N° 3767



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ASPMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 3767



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ASPMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DABIDANE y nombre/s genérico/s DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 03/03/2016 12:01:03, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF - 03/03/2016 15:16:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 03/03/2016 12:01:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 03/03/2016 12:01:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF - 03/03/2016 12:01:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF - 03/03/2016 15:16:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF - 03/03/2016 15:16:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION10.PDF - 03/03/2016 15:16:31 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:  
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

## DISPOSICIÓN N° 3767



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000109-14-0



CHIALE Ca  
CUIL 2012

## Información para el usuario

DABIDANE

DABIGATRAN ETEXILATO

cápsulas duras

75, 110 y 150 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es DABIDANE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DABIDANE
3. Cómo tomar DABIDANE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DABIDANE
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es DABIDANE y para qué se utiliza**

DABIDANE es un medicamento que contiene el principio activo dabigatrán. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la formación de coágulos de sangre.

DABIDANE se utiliza para evitar la formación de coágulos de sangre en las venas tras una artroplastia de rodilla o cadera en adultos.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DABIDANE**

No tome DABIDANE

- si es alérgico a dabigatrán etexilato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su función renal está muy reducida.
- si actualmente padece hemorragias.

- si tiene alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves.
- si es propenso a sangrar. Esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos.
- si la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado que pueda ser mortal.
- si está tomando ketoconazol oral o itraconazol, medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos.
- si está tomando ciclosporina o tacrolimus, medicamentos utilizados para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante.
- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para prevenir que su problema de latido cardíaco irregular se repita.
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej. warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras tenga un catéter venoso o arterial y se le administre heparina a través de este catéter para mantenerlo abierto.
- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar DABIDANE. Durante el tratamiento con DABIDANE también puede necesitar consultar a su médico si experimenta algún síntoma o si se tiene que someter a cirugía. Informe a su médico si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si padece una enfermedad del hígado asociada a cambios en los análisis de sangre, el uso de DABIDANE no se recomienda.
- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, lo cual puede suceder en las siguientes situaciones:
  - si recientemente ha padecido hemorragias.
  - si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
  - si ha sufrido una lesión grave (p.ej. una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico).
  - si padece una inflamación del esófago o del estómago.
  - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico en el esófago.
  - si está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia como por ejemplo aspirina (ácido acetilsalicílico), clopidogrel o ticagrelor.
  - si está utilizando medicamentos antiinflamatorios como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno o piroxicam.
  - si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).

- si sabe que tiene el funcionamiento de los riñones deteriorado o si sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro (concentrada).
- si es mayor de 75 años.
- si pesa 50 kg o menos.
- Si ha sufrido un ataque al corazón o si le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de desarrollar un ataque al corazón.
- Si se somete a una cirugía programada. DABIDANE debe discontinuarse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención quirúrgica. Si es posible, DABIDANE se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la intervención. En pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, su médico puede decidir suspender el tratamiento antes.
- Si se somete a una cirugía no programada. Si es posible, se debe retrasar la cirugía hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, puede haber un mayor riesgo de hemorragia. Su médico valorará este riesgo frente a la urgencia de la cirugía.
- Si tiene un tubo (catéter) insertado en su espalda:  
Es posible que le inserten un tubo en su espalda, p. ej. para la administración de anestesia o para aliviar el dolor durante o después de una intervención. Si se le administra DABIDANE después de la extracción de un catéter, su médico le examinará de manera regular.

- Si se cae o lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza, solicite asistencia médica urgente. Puede necesitar que un médico le examine, ya que puede tener un mayor riesgo de sangrado.

#### Niños y adolescentes

DABIDANE no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Uso de DABIDANE con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Por ejemplo:

- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p. ej. warfarina, fenprocumón, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabán)
- Medicamentos antiinflamatorios y calmantes del dolor (p. ej. aspirina)
- Hierba de San Juan, una planta medicinal para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- Rifampicina o claritromicina, dos antibióticos
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del latido del corazón anormal (p. ej. amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo)

Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo, se le deberá indicar la dosis reducida de DABIDANE de 150 mg una vez al día tomados en 2 cápsulas de 75 mg

debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar. DABIDANE y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

Si está usando medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida más de la mitad, se le deberá indicar una dosis reducida de DABIDANE de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.

- Medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol, itraconazol), salvo si sólo se aplican en la piel.
- Medicamentos para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante (p. ej. tacrolimus, ciclosporina).
- Medicamentos antivirales para el SIDA (p.ej. ritonavir)
- Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (p.ej. carbamazepina, fenitofna)

#### Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de DABIDANE sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar DABIDANE si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si está en edad fértil debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con DABIDANE. No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con DABIDANE.

#### Conducción y uso de máquinas

DABIDANE no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

DABIDANE contiene amarillo anaranjado (E110)

Este medicamento contiene un colorante llamado amarillo anaranjado (E110), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

### **3. Cómo tomar DABIDANE**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de 220 mg una vez al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 110 mg).

Si su función renal está disminuida más de la mitad o si tiene 75 años de edad o más, la dosis recomendada es de 150 mg al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg). Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo la dosis recomendada es de 150 mg una vez al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).



Si está usando medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida más de la mitad, se le deberá indicar una dosis de DABIDANE reducida de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.

#### Después de una artroplastia de rodilla

Debe iniciar el tratamiento con DABIDANE de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

#### Después de una artroplastia de cadera

Debe iniciar el tratamiento con DABIDANE de 1-4 horas después de la realización de la operación, tomando una única cápsula. Después deben tomarse 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

En ambos tipos de cirugía, el tratamiento no debe iniciarse si hay sangrado en el lugar de la cirugía. Si el tratamiento no puede iniciarse hasta el día posterior a la operación, la dosificación debe iniciarse con 2 cápsulas una vez al día.

DABIDANE puede tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la liberación en el estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para tomar sólo su contenido ya que ello puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Siga estas instrucciones para extraer las cápsulas de DABIDANE de su blíster:

- despegue la lámina posterior del blíster para extraer las cápsulas.
- no presione las cápsulas a través de la lámina del blíster.
- no despegue la lámina del blíster hasta que la cápsula sea necesaria.

#### Cambio del tratamiento anticoagulante

- Cambio del tratamiento con DABIDANE a un tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección:

No inicie un tratamiento con medicamentos anticoagulantes inyectables (por ejemplo, heparina) hasta 24 horas después de la última dosis de DABIDANE.

- Cambio del tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección al tratamiento con DABIDANE:

Empiece a tomar DABIDANE 0-2 horas antes del momento en que debería administrarse la siguiente inyección.

**Si toma más DABIDANE del que debe**

Si toma más DABIDANE de lo recomendado, podría presentar un mayor riesgo de hemorragia. Su médico puede realizar un análisis de sangre para evaluar el riesgo de hemorragia. Informe a su médico inmediatamente si toma una cantidad superior a la dosis prescrita de DABIDANE. Si se presenta una hemorragia, puede ser necesario un tratamiento quirúrgico o una transfusión de sangre.

**Si olvidó tomar DABIDANE**

Tome las restantes dosis diarias de DABIDANE a la misma hora del siguiente día. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con DABIDANE**

Tome DABIDANE exactamente como le ha sido prescrito. No interrumpa su tratamiento con DABIDANE sin consultar primero a su médico. Interrumpir el tratamiento con DABIDANE puede aumentar el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en pacientes tratados tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

DABIDANE actúa sobre la coagulación de la sangre; por lo tanto, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con signos como cardenales o hemorragias. Pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave, que constituyen los efectos adversos más graves y que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. En algunos casos estos sangrados pueden no ser evidentes.

Si experimenta cualquier episodio de sangrado que no para por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo, debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable, consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede decidir mantenerle en estrecha observación o cambiarle el medicamento.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta una reacción alérgica grave que le provoca dificultad para respirar o mareo.

Los efectos adversos se detallan a continuación, agrupados según la frecuencia en que se presentan.

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Anomalías en las pruebas de función hepática

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- El sangrado puede ser de la nariz, del estómago o de los intestinos, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), de hemorroides, en el recto, bajo la piel, de una articulación, de o tras una lesión o después de una operación
- Formación de hematomas o de cardenales tras una operación
- Detección de sangre en heces en una prueba de laboratorio
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución de la proporción de glóbulos rojos en la sangre
- Reacción alérgica
- Vómitos
- Deposiciones frecuentes o movimientos intestinales líquidos
- Sentir ganas de vomitar
- Supuración de pequeñas cantidades de líquido de una incisión hecha para un procedimiento quirúrgico
- Supuración de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Sangrado
- El sangrado puede ser en el cerebro, en el lugar de una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
  - Supuración sanguinolenta del lugar de entrada de un catéter en una vena
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre después de una operación
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta al color y aspecto
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Dolor en el ombligo o dolor del estómago
- Indigestión
- Dificultad para tragar
- Fluido saliendo de una herida
- Fluido saliendo de una herida tras una operación

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o respiración sibilante

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación ([www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar) o llamando al 0114 2223494). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**Conservación de DABIDANE**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje, blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Entre 15 y 30°C.

**Aspecto de DABIDANE y contenido del envase**

DABIDANE es una cápsula dura.

DABIDANE cápsulas duras tiene una tapa opaca de color azul claro y un cuerpo opaco de color crema.

**Elabora y Distribuye**

**Laboratorio Eczane Pharma**

**Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires**

**Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico**

**Tel / Fax 0114 2012587**

**[www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar)**

**Elaborado en Virgilio 844 CABA**



**CHIALE Carlos Alberto**  
**CUIL 20120911113**

  
**anmat**  
**CAMBIASO Jose Luis**  
**CUIL 20142631068**

  
**anmat**  
**FERNANDEZ RIVEIRA Diego**  
**CUIL 20312703204**

DABIDANE

DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

Cápsula dura

150 mg

110 mg

75 mg

Industria Argentina

Venta Bajo receta

Fórmulas Cualicuantitativas

**Dabidane 150 mg**

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato Pellets 432.4 mg (equivalentes a dabigatrán etexilato 150 mg).

Cada capsula contiene: Ácido tartárico , Goma arábica , Hipromelosa , Dimeticona 350 , Talco ,

Hidroxiopropilcelulosa Cubierta de la cápsula Carragenina Cloruro de potasio Dióxido de

titanio FD&C Azul N°2 color index 73015 23 FD&C Amarillo N°6 Color index 15985

Hipromelosa Agua purificada

**Dabidane 110 mg**

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato Pellets al 40% 275 mg (equivalentes a dabigatrán etexilato 110

mg). Cada capsula contiene: Ácido tartárico , Goma arábica , Hipromelosa , Dimeticona 350 ,

Talco , Hidroxiopropilcelulosa Cubierta de la cápsula Carragenina Cloruro de potasio Dióxido

de titanio FD&C Azul N°2 color index 73015 23 FD&C Amarillo N°6 Color index 15985

Hipromelosa Agua purificada

**Dabidane 75 mg**

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato Pellets al 40% 187.5 mg (equivalentes a dabigatrán etexilato

mesilato 75 mg). Cada capsula contiene: Ácido tartárico , Goma arábica , Hipromelosa ,

Dimeticona 350 , Talco , Hidroxiopropilcelulosa Cubierta de la cápsula Carragenina Cloruro de

potasio Dióxido de titanio FD&C Azul N°2 color index 73015 23 FD&C Amarillo N°6 Color

index 15985 Hipromelosa Agua purificada

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antitrombóticos, inhibidores directos de trombina, Código ATC: B01AE07

### Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

### Efectos farmacodinámicos

Existe una clara relación entre la concentración de dabigatrán en plasma y el grado del efecto anticoagulante. Dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas.

El TCE puede proporcionar una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

El TTPa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba del TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Valores altos del TTPa deben interpretarse con precaución.

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, es de 70,8 ng/ml, con un rango de 35,2-162 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán), es de aproximadamente 22,0 ng/ml

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Origen étnico*

No se han observado diferencias étnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

##### Género

Profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) tras una artroplastia mayor

No se aprecian diferencias en los datos de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres.

#### Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas, constituye la reacción

metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral fue del 6,5 %, aproximadamente.

Tras la administración oral, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la  $C_{máx.}$  entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

#### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación oral del medicamento.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos (p. ej. Espolvoreados sobre la comida o en bebidas)

#### Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34%-35%). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada.

La  $C_{m\acute{a}x}$  y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo son proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán presentan semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no depende de la dosis. La semivida se alarga si la función renal está afectada.

#### Biotransformación

Tras administrar una dosis intravenosa, dabigatrán se elimina sobre todo por la orina (85 %). La eliminación por vía fecal constituye el 6 % de la dosis administrada.

El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de Dabigatrán son aproximadamente 2,7 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30-50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal.

##### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada muestran un incremento del 40% al 60% de la AUC y de más del 25% de la  $C_{m\acute{a}x}$  en comparación con sujetos jóvenes.

##### Insuficiencia hepática

No se aprecia ningún cambio en la exposición a dabigatrán en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B)

##### Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán son un 20 % inferiores en pacientes con un peso corporal > 100 kg en comparación con 50-100 kg.



### Sexo

No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

### Origen étnico

En lo referente a la farmacocinética y la farmacodinamia de dabigatrán, no se observan diferencias interétnicas clínicamente significativas entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

### Interacciones farmacocinéticas

El profármaco dabigatrán etexilato, pero no así el dabigatrán, es un sustrato del transportador de eflujo gp-P.

La administración concomitante de los de inhibidores del transportador de la gp-P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina, dronedarona, ticagrelor y ketoconazol) e inductores (rifampicina) no conducen a ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450.

### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas fueron debidos al efecto farmacodinámico magnificado de dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel

de exposición plasmática en pacientes) se observa una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En estudios pre y post natales, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En estudios toxicológicos durante toda la vida en ratas y ratones, no se observó evidencia de potencial carcinogénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

### Indicaciones terapéuticas

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

### Posología y forma de administración

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes tras una artroplastia de rodilla programada

La dosis recomendada de DABIDANE es de 220 mg una vez al día, administrados en **2 cápsulas de 110 mg**. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.

Pacientes tras una artroplastia de cadera programada

La dosis recomendada de DABIDANE es de 220 mg una vez al día, administrados en **2 cápsulas de 110 mg**. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de DABIDANE es de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg: o una de 150 mg

- Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min) [ver Insuficiencia renal (prevención de TEV)]
- Pacientes que reciben verapamilo, amiodarona o quinidina de forma concomitante [ver Uso concomitante de DABIDANE con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (prevención de TEV)]
- Pacientes de 75 años de edad o mayores [ver Pacientes de edad avanzada (prevención de TEV)]

En ambos casos, si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día.

Evaluación de la función renal (prevención de TEV):

En todos los pacientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con DABIDANE se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir,  $ACr < 30$  ml/min)

DABIDANE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave

- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos)

Estimación de la función renal (ACr en ml/min) según método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en  $\mu\text{mol/l}$ :

$$1,23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer}) \text{ creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ si es mujer}) / 72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}$$

Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con DABIDANE.

#### Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (prevención de TEV)

El tratamiento con DABIDANE en pacientes con insuficiencia renal grave ( $ACr < 30$  ml/min) está contraindicado

En pacientes con insuficiencia renal moderada ( $ACr 30-50$  ml/min), la experiencia clínica es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de **150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg**.

Uso concomitante de DABIDANE con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (prevención de TEV)

Debe reducirse la dosis a **150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg de DABIDANE**, en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante. En esta situación, DABIDANE y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de DABIDANE a 75 mg diarios

**Pacientes de edad avanzada (prevención de TEV)**

La experiencia clínica en pacientes de edad avanzada (> 75 años) es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de **150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg**

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con DABIDANE se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, con determinadas medicaciones concomitantes, etc.)

**Insuficiencia hepática (prevención de TEV)**

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de DABIDANE en esta población .

Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia

**Peso (prevención de TEV)**

En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario pero se recomienda una estrecha monitorización clínica

**Sexo (prevención de TEV)**

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario

**Cambio del tratamiento (prevención de TEV)**

Tratamiento con DABIDANE a un anticoagulante parenteral

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de DABIDANE a un anticoagulante parenteral .

**Anticoagulantes parenterales a DABIDANE**

Dabigatrán etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de

discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF))

**Población pediátrica (prevención de TEV)**

DABIDANE no debe utilizarse en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla.

**Dosis olvidada (prevención de TEV)**

Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de dabigatrán etexilato a la misma hora del día siguiente.

**No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.**

**Forma de administración (prevención de TEV)**

DABIDANE puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de DABIDANE deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor.

Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores

- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde DABIDANE o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto .
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona .
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de DABIDANE en esta población.

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia y en situaciones con uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ACr), una edad  $\geq$  75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. 6 amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos elevados de dabigatrán

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un riesgo mayor de sangrado

El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal. Se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede aumentar en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo

La Tabla 1 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Ver también las contraindicaciones en la sección 4.3.

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos Edad  $\geq$  75 años

Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán

Principales:

- Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr)
- Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados)

Secundarios:

- Bajo peso corporal (< 50 kg) Interacciones farmacodinámicas • AAS
- AINES
- Clopidogrel
- ISRSs o ISRSNs
- Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia

Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales

- Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos
- Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas
- Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana
- Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. DABIDANE únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

En general, DABIDANE no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con DABIDANE y se han notificado aumentos de 7 INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución (ver sección 5.1).

La Tabla 2 muestra los límites de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 5.1)

Prueba (valor en el valle)

TTd [ng/ml] > 67

TCE [x veces el límite superior de la normalidad] No hay datos disponibles

TTPa [x veces el límite superior de la normalidad] > 1,3

INR No se debe realizar

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben discontinuar el tratamiento con DABIDANE

En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con DABIDANE o deben ser administrados con precaución

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo si el paciente presenta un TTd, TCE o TTPa que no excedan el LSN, de acuerdo con el intervalo de referencia local.

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar

#### Cirugía e intervenciones

Los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la discontinuación temporal de dabigatrán etexilato. Se debe tener precaución cuando se discontinúa el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada.



#### Fase preoperatoria

##### Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa.

El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas

o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato.

Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes en cuanto a signos neurológicos y a síntomas de hematoma espinal o epidural.

#### Fase postoperatoria

Dabigatrán etexilato se debe reanudar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobre-exposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), deben ser tratados con precaución

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos

Los datos de eficacia y seguridad de dabigatrán disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución.

#### Cirugía de fractura de cadera

No se dispone de datos sobre el uso de DABIDANE en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios:** No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con DABIDANE: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por

ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfipirazona .

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido..

Clopidogrel: La administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la AUC<sub>T,ss</sub> y la C<sub>max,ss</sub> de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monotratamientos. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la AUC<sub>T,ss</sub> y la C<sub>max,ss</sub> de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % .

AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente .

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con AINES con semividas de eliminación > 12 horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia.

HBPM: No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán :  
El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán.

### Interacciones con transportadores

#### Inhibidores de la gp-P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de la gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol, el tacrolimus y la dronedarona. Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina, verapamilo y ticagrelor)

Ketoconazol: El ketoconazol aumenta los valores totales del AUC<sub>0-∞</sub> y la C<sub>max</sub> del dabigatrán en un 138 % y 135 %, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153 % y 149 %, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se afectan por el ketoconazol. El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado.

Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del AUC<sub>0-∞</sub> y la C<sub>max</sub> de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136 % y 125 %), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces (+114 % y 87 %), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La semivida terminal y el aclaramiento renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2 h después de dabigatrán etexilato, los aumentos en el AUC<sub>0-∞</sub> de dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedarona está contraindicado.

Amiodarona: Al administrar DABIDANE simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo

DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la Cmax de dabigatrán aumentaron en un 60% y 50%

respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de la interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona

La dosis debe reducirse a 150 mg de DABIDANE tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla si reciben dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante. Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El AUC<sub>r,ss</sub> y la C<sub>max,ss</sub> del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante.

La dosis debe reducirse a 150 mg de DABIDANE tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla si reciben dabigatrán etexilato y quinidina de forma concomitante. Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C<sub>max</sub> y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo.

La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la C<sub>max</sub> en un 180 % y del AUC en un 150 %). El efecto disminuyó progresivamente con

la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C<sub>max</sub> en un 90 % y del AUC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C<sub>max</sub> en un 60 % y del AUC en un 50 %).

Por lo tanto, cuando se administra simultáneamente dabigatrán con verapamilo se requiere un control clínico exhaustivo (en busca de signos de sangrado y anemia). En pacientes con función renal normal tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, que reciben dabigatrán etexilato y verapamilo de forma concomitante, la dosis de DABIDANE debe reducirse a 150 mg tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg. En pacientes con

insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de DABIDANE a 75 mg diarios. Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Clarithromicina: Aumento en el AUC y de la Cmax sin relevancia para la seguridad clínica. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Ticagrelor: Aumento en el AUC y de la Cmax sin relevancia para la seguridad clínica.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente pero a partir de resultados in vitro se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol: Itraconazol, tacrolimus y ciclosporina, los cuales están contraindicados. No se dispone de resultados de ensayos clínicos o in vitro para posaconazol, el cual no se recomienda para tratamiento concomitante con DABIDANE.

#### Inductores de la gp-P

Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepin o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se debe evitar.

Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina disminuye la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total, respectivamente.

#### Otros medicamentos que afectan la gp-P

Los inhibidores de la proteasa, incluyendo ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con DABIDANE.

#### Sustrato de la gp-P

Digoxina: no se observan cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs)

Los ISRSs y los ISRSNs aumentan el riesgo de sangrado.

pH gástrico

Pantoprazol: al administrar Dabigatrán conjuntamente con pantoprazol, se observa una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30 %.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. DABIDANE no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

No existen datos clínicos sobre el efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia.

El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con DABIDANE.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DABIDANE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado. Aunque la frecuencia es rara, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

Las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes (> 1/10),

frecuentes (> 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100), raras (> 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Disminución de hemoglobina Frecuente  
Anemia Poco frecuente  
Disminución de hematocrito Poco frecuente  
Trombocitopenia Rara

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad medicamentosa Poco frecuente  
Reacción anafiláctica Rara  
Angioedema Rara  
Urticaria Rara  
Exantema Rara  
Prurito Rara  
Broncoespasmo Frecuencia no conocida

Trastornos del sistema nervioso

Hemorragia intracraneal Rara

Trastornos vasculares

Hematoma Poco frecuente  
Hemorragia de la herida Poco frecuente  
Hemorragia Rara

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Epistaxis Poco frecuente  
Hemoptisis Rara  
Trastornos gastrointestinales  
Hemorragia gastrointestinal Poco frecuente  
Hemorragia rectal Poco frecuente  
Hemorragia hemorroidal Poco frecuente  
Diarrea Poco frecuente  
Náusea Poco frecuente  
Vómitos Poco frecuente  
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica Rara  
Gastroesofagitis Rara

Enfermedad por reflujo gastroesofágico Rara  
Dolor abdominal Rara  
Dispepsia Rara  
Disfagia Rara  
Trastornos hepatobiliares  
Función hepática anómala/Prueba de función hepática anómala Frecuente  
Incremento de alanina aminotransferasa Poco frecuente  
Incremento de aspartato aminotransferasa Poco frecuente  
Incremento de las enzimas hepáticas Poco frecuente  
Hiperbilirrubinemia Poco frecuente  
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
Hemorragia de la piel Poco frecuente  
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo  
Hemartrosis Poco frecuente

Trastornos renales y urinarios

Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria Poco frecuente  
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración  
Hemorragia en el punto de inyección Rara  
Hemorragia en el punto de entrada del catéter Rara  
Secreción sanguinolenta Rara

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Hemorragia traumática Poco frecuente  
Hematoma post-intervención Poco frecuente  
Hemorragia post-intervención Poco frecuente  
Secreción post-intervención Poco frecuente  
Secreción de heridas Poco frecuente  
Hemorragia en el lugar de incisión Rara  
Anemia postoperatoria Rara  
Procedimientos médicos y quirúrgicos  
Drenaje de heridas Rara  
Drenaje post-intervención Rara

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de notificación ( enviar mail a [www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar))



### Sobredosis

Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia. Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán, también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con DABIDANE. No existe ningún antídoto específico para dabigatrán. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. A criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo de volumen sanguíneo.

Se puede considerar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA), Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante

de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los medicamentos de reversión sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación accidental, de inmediato concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777 – 0800-333-0160

### Incompatibilidades

No procede.

Periodo de validez 2 años

Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Entre 15 y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños

Presentaciones

Envases de cartón que contienen 10, 30 y 60 cápsulas duras en blísters unidos de aluminio perforados. El blíster consiste en una cubierta de aluminio recubierta con copolímero acrílico de cloruro de polivinilo-acetato de polivinilo (PVCAC acrilato) en contacto con el producto y una lámina de aluminio inferior con policloruro de vinilo (PVC) en contacto con el producto.

Recomendaciones de uso

- Extraiga las cápsulas duras desprendiendo la lámina posterior del blíster.
- No presione las cápsulas duras a través de la lámina del blíster.
- No desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula dura sea necesaria.

Elabora y Distribuye

Laboratorio Eczane Pharma

Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires

Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico

Tel / Fax 0114 2012587

[www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar)

Elaborado en Virgilio 844 CABA



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068

  
anmat  
FERNANDEZ RIVEIRA Diego  
CUIL 20312703204

III Laboratorio  
**Eczane**

DABIDANE

DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

75 mg

Lote

Vencimiento



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068

  
anmat

FERNANDEZ RIVEIRA Diego  
CUIL 20312703204

Laboratorio  
**Eczane**

DABIDANE

DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

110 mg

Lote

Vencimiento



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068

  
anmat  
FERNANDEZ RIVEIRA Diego  
CUIL 20312703204



DABIDANE

DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

150 mg

Lote

Vencimiento



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068



FERNANDEZ RIVEIRA Diego  
CUIL 20312703204

DABIDANE

DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

Cápsula dura

75 mg

Industria Argentina

Venta Bajo receta

Lote

Vencimiento

**Fórmula Cualicuantitativa**

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato Pellets al 40% 187.5 mg (equivalentes a dabigatrán etexilato mesilato 75 mg). Cada capsula contiene: Ácido tartárico , Goma arábica , Hipromelosa , Dimeticona 350 , Talco , Hidroxipropilcelulosa Cubierta de la cápsula Carragenina Cloruro de potasio Dióxido de titanio FD&C Azul N°2 color index 73015 23 FD&C Amarillo N°6 Color index 15985 Hipromelosa Agua purificada

Periodo de validez 2 años

Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Entre 15 y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentaciones

Envases por 10, 30 y 60 cápsulas duras en blisters unidosis de aluminio perforados.

Elabora y Distribuye

Laboratorio Eczane Pharma

Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires

Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico

Tel / Fax 0114 2012587

[www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar)

Elaborado en Virgilio 844 CABA



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat

CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068

  
anmat

FERNANDEZ RIVEIRA Diego  
CUIL 20312703204

DABIDANE  
DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO  
Cápsula dura  
110 mg  
Industria Argentina  
Venta Bajo receta  
Lote  
Vencimiento

**Fórmula Cualicuantitativa**

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato Pellets al 40% 275 mg (equivalentes a dabigatrán etexilato 110 mg). Cada capsula contiene: Ácido tartárico , Goma arábica , Hipromelosa , Dimeticona 350 , Talco , Hidroxipropilcelulosa Cubierta de la cápsula Carragenina Cloruro de potasio Dióxido de titanio FD&C Azul N°2 color index 73015 23 FD&C Amarillo N°6 Color index 15985  
Hipromelosa Agua purificada

Periodo de validez 2 años

Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Entre 15 y 30°C.  
Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentaciones

Envases por 10, 30 y 60 cápsulas duras en blisters unidos de aluminio perforados.

Elabora y Distribuye

Laboratorio Eczane Pharma  
Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires  
Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico  
Tel / Fax 0114 2012587  
[www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar)  
Elaborado en Virgilio 844 CABA



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068

  
anmat  
FERNANDEZ RIVEIRA Diego  
CUIL 20312703204

DABIDANE

DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

Cápsula dura

150 mg

Industria Argentina

Venta Bajo receta

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualicuantitativa

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato Pellets 432.4 mg (equivalentes a dabigatrán etexilato 150 mg).

Cada capsula contiene: Ácido tartárico , Goma arábica , Hipromelosa , Dimeticona 350 , Talco , Hidroxipropilcelulosa Cubierta de la cápsula Carragenina Cloruro de potasio Dióxido de titanio FD&C Azul N°2 color index 73015 23 FD&C Amarillo N°6 Color index 15985 Hipromelosa Agua purificada

Periodo de validez 2 años

Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Entre 15 y 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Presentaciones

Envases por 10, 30 y 60 cápsulas duras en blísters unidos de aluminio perforados.

Elabora y Distribuye

Laboratorio Eczane Pharma

Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires

Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico

Tel / Fax 0114 2012587

[www.eczane.com.ar](http://www.eczane.com.ar)

Elaborado en Virgilio 844 CABA



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CAMBIASO Jose Luis  
CUIL 20142631068

  
anmat  
FERNANDEZ RIVEIRA Diego  
CUIL 20312703204





13 de abril de 2016

**DISPOSICIÓN N° 3767**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57901**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000109-14-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 172,96 mg - CAPSULA DURA	638613
DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 126,84 mg - CAPSULA DURA	638600
DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 86,48 mg - CAPSULA DURA	638626

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 2101

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 13 DE ABRIL DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 3767

ANEXO

## CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

### CERTIFICADO N° 57901

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

#### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7143

#### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DABIDANE 110

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

Concentración: 126,84 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 126,84 mg

**Excipiente (s)**

COLORANTE AMARILLO OCASO, LACA DE ALUMINIO (CI 15985) 0,0442 mg CÁPSULA  
COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA (CI 73015) 0,0442 mg CÁPSULA  
ACIDO TARTARICO 82,5 mg PELLETS  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 55 mg PELLETS  
TALCO 27,5 mg PELLETS  
ACIDO TARTARICO 2,45 mg CÁPSULA  
GOMA ARABIGA 5,39 mg CÁPSULA  
HIPROMELOSA 2910/5 17,4 mg CÁPSULA  
DIMETICONA 350 3,43 mg CÁPSULA  
TALCO 2,94 mg CÁPSULA  
HIDROXIPROPILCELULOSA 6,37 mg CÁPSULA  
CARRAGENATOS 3,92 mg CÁPSULA  
AGUA DESTILADA 15,68 mg CÁPSULA  
CLORURO DE POTASIO 1,3 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 2,86 mg CÁPSULA  
AGUA PURIFICADA 13,1716 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 5 CAPSULAS

10 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 BLISTER

2 BLISTERS

3 BLISTERS

6 BLISTERS

12 BLISTERS

Presentaciones: 10, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

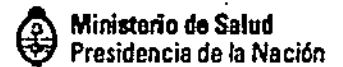
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PREVENCIÓN PRIMARIA DE EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS EN PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REEMPLAZO TOTAL DE CADERA O CIRUGÍA DE REEMPLAZO TOTAL DE RODILLA, PROGRAMADAS EN AMBOS CASOS.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Céspedes 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 659  
(C1084AAD), CABA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DABIDANE 150

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

Concentración: 172,96 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 172,96 mg

**Excipiente (s)**

COLORANTE AMARILLO OCASO, LACA DE ALUMINIO (CI 15985) 0,034 mg CÁPSULA  
 COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA (CI 73015) 0,034 mg CÁPSULA  
 ACIDO TARTARICO 112,5 mg PELLETS  
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 75 mg PELLETS  
 TALCO 37,5 mg PELLETS  
 ACIDO TARTARICO 1,8 mg CÁPSULA  
 GOMA ARABIGA 3,96 mg CÁPSULA  
 DIMETICONA 350 2,52 mg CÁPSULA  
 TALCO 2,16 mg CÁPSULA  
 HIDROXIPROPILCELULOSA 4,68 mg CÁPSULA  
 CARRAGENATOS 2,88 mg CÁPSULA  
 AGUA DESTILADA 11,52 mg CÁPSULA  
 CLORURO DE POTASIO 1 mg CÁPSULA  
 DIOXIDO DE TITANIO 2,2 mg CÁPSULA  
 HIPROMELOSA 2910/5 13,8 mg CÁPSULA  
 AGUA PURIFICADA 10,132 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

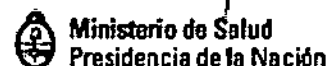
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 5 CAPSULAS

10 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 BLISTER

2 BLISTERS

3 BLISTERS

6 BLISTERS

12 BLISTERS

Presentaciones: 10, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PREVENCIÓN PRIMARIA DE EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS EN PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REEMPLAZO TOTAL DE CADERA O CIRUGÍA DE REEMPLAZO TOTAL DE RODILLA, PROGRAMADAS EN AMBOS CASOS.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 669  
(C1084AAD), CABA

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DABIDANE 75

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO

Concentración: 86,48 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0600 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 86,48 mg

**Excipiente (s)**

COLORANTE AMARILLO OCASO, LACA DE ALUMINIO (CI 15985) 0,0561 mg CÁPSULA  
COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA (CI 73015) 0,0561 mg CÁPSULA  
ACIDO TARTARICO 56,25 mg PELLETS  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 37,5 mg PELLETS  
TALCO 18,75 mg PELLETS  
ACIDO TARTARICO 3,1 mg CÁPSULA  
GOMA ARABIGA 6,82 mg CÁPSULA  
HIPROMELOSA 2910/5 22,05 mg CÁPSULA  
DIMETICONA 350 4,34 mg CÁPSULA  
TALCO 3,72 mg CÁPSULA  
HIDROXIPROPILCELULOSA 8,06 mg CÁPSULA  
CARRAGENATOS 4,96 mg CÁPSULA  
AGUA DESTILADA 19,84 mg CÁPSULA  
CLORURO DE POTASIO 1,65 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 3,63 mg CÁPSULA  
AGUA PURIFICADA 16,7178 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 5 CAPSULAS

10 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 BLISTER

2 BLISTERS

3 BLISTERS

6 BLISTERS

12 BLISTERS

Presentaciones: 10, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Coseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PREVENCIÓN PRIMARIA DE EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS EN PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A CIRUGÍA DE REEMPLAZO TOTAL DE CADERA O CIRUGÍA DE REEMPLAZO TOTAL DE RODILLA, PROGRAMADAS EN AMBOS CASOS.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

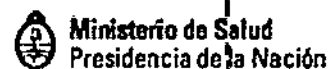
Tel. (+54-11) 4340-0600 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000109-14-0



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA