

## DISPOSICIÓN N° 5045



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

BUENOS AIRES, 29 DE JUNIO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000048-13-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

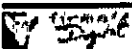
### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. 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° 5045



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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 transcriptos 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.

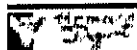
Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:



## DISPOSICIÓN N° 5045

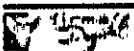


Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. 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 ARI 133 y nombre/s genérico/s DABIGATRAN ETEXILATO, 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.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF - 09/06/2015 10:20:06, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF - 09/06/2015 10:20:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 08/09/2014 13:55:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 08/09/2014 13:55:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF - 08/09/2014 13:55:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION10.PDF - 09/06/2015 10:20:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION11.PDF - 09/06/2015 10:20:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION12.PDF - 09/06/2015 10:20:06.

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



## DISPOSICIÓN N° 5045



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.

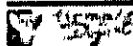
ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

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° 1-0047-0001-000048-13-9



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



Prospecto: Información para el paciente

**ARI 133**  
**DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg -110mg -150mg**  
**CAPSULAS**

*Venta bajo receta*

*Industria Argentina*

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es **ARI 133** y para qué se utiliza
2. Antes de tomar **ARI 133**
3. Cómo tomar **ARI 133**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **ARI 133**
6. Información adicional

**1. QUÉ ES ARI 133 Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

**ARI 133** es un medicamento que se utiliza para prevenir la formación de coágulos de sangre. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la formación de coágulos de sangre.

**ARI 133** se utiliza para :

- Evitar la formación de coágulos de sangre en las venas luego de una cirugía ortopédica mayor (por ej. reemplazo total de rodilla o cadera).
- Para la prevención del accidente cerebrovascular y con fibrilación auricular (un tipo de arritmia cardíaca). embolia sistémica en pacientes

**2. QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ARI 132**

No tome **ARI 133**

Si es alérgico o posee intolerancia al principio activo (Dabigatrán etexilato) o a cualquiera de los componentes (por ej.: condiciones hereditarias raras) restantes de la cápsula (ver excipientes).

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 potencialmente grave.

Si está utilizando ketoconazol, un medicamento utilizado en el tratamiento de los hongos (micosis).

Si ha sido sometido a una cirugía de reemplazo de válvula cardíaca y presenta una válvula protésica.

La seguridad y eficacia de ARI 133 no ha sido establecida aún en menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en esa población. Está indicado sólo para adultos.

### **Tenga especial cuidado con ARI 133**

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 ARI 133 no se recomienda.
- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, lo cual puede suceder en las siguientes situaciones:
  - Si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes,
  - Si ha sufrido una lesión grave (por ej., una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico),
  - Si está recibiendo tratamientos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia,
  - Si está utilizando medicamentos antiinflamatorios,
  - Si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana),
  - Si la función de su hígado está moderadamente reducida.
- Si tiene un tubo (catéter) insertado en su espalda: es posible que le inserten un tubo en su espalda, por ej. para la administración de anestesia o para aliviar el dolor durante o después de una intervención.
- Si desarrolla disfunción renal aguda debe discontinuar el tratamiento con ARI 133

**Tratamientos medicamentosos simultáneos:** Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos.

Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Se debe tener especial precaución en pacientes tratados concomitantemente con:

- Medicamentos que se utilizan para prevenir los trombos o coágulos de sangre (por ej warfarina, heparina, ticagrelor)
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroides
- Hierba de San Juan, rifampicina
- Amiodarona o verapamilo
- Otros medicamentos como: claritromicina, rifampicina, quinidina, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K y los inhibidores de la P-gp intraconazol, tacrolimus, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir, saquinavir.
- El uso concomitante con la dronedarona incrementa la exposición a Dabigatrán y, por ende, no está recomendado.
- El riesgo de sangrado puede estar incrementado en los pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

### **Otras precauciones:**

Fase preoperatoria: antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos, se recomienda suspender temporariamente la administración de ARI 133 debido a un aumento de

riesgo de sangrado. De ser posible, ARI 133 debería discontinuarse al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con un riesgo mayor de sangrado o con cirugía mayor, se recomienda detener el tratamiento con ARI 133 2-4 días antes de la cirugía. La depuración de dabigatrán en pacientes con deterioro del funcionamiento del riñón puede llevar más tiempo, esto debe ser considerado previamente a cualquier procedimiento.

ARI 133 está contraindicado en pacientes con una función del riñón muy reducida, pero si se diera el caso, la administración de ARI 133 debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.

Si se requiriera una intervención crítica, ARI 133 debe discontinuarse temporariamente. Si es posible, la cirugía o intervención debería demorarse al menos 12 horas después de la última dosis, para evitar incrementar el riesgo de sangrado.

Éste siempre debe ser considerado por el médico tratante, junto con la urgencia de la intervención.

Período Post Procedimiento: el médico tratante le indicará cómo y cuándo retomar el tratamiento con ARI 133

Nunca suspenda el tratamiento sin consultar previamente con su médico.

### **Toma de ARI 133 con los alimentos y bebidas**

ARI 133 puede tomarse con o sin alimentos

**Embarazo y lactancia:** Se desconocen los efectos de ARI 133 sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar ARI 133 si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si está en edad fértil debe evitar quedar embarazada durante el tratamiento con ARI 133. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con ARI 133.

**Conducción y uso de máquinas:** Se desconoce el efecto de ARI 133 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **3. CÓMO TOMAR ARI 133**

*Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:* La dosis recomendada de ARI 133 es 220 mg una vez por día administrado como 2 cápsulas de 110 mg. Los pacientes con función renal disminuida presentan aumento del riesgo de sangrado, para estos pacientes la dosis recomendada de ARI 133 es de 150 mg una vez por día, tomado como 2 cápsulas de 75 mg.

*Prevención de TEV luego de cirugía de reemplazo de rodilla:* El tratamiento con ARI 133 debe iniciarse por vía oral dentro de 1 - 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas una vez por día durante un total de 10 días. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas una vez por día.

*Prevención de TEV luego de la cirugía de reemplazo de cadera:* El tratamiento con ARI 133 debe iniciarse por vía oral dentro de las 1 - 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas una vez por día durante un total de 28 - 35 días. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas una vez por día.

*Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:*

La dosis diaria recomendada de ARI 133 es de 300 mg, administrados en toma oral en cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse en forma indefinida.

En pacientes de 80 años o mayores, la dosis recomendada es de 220 mg, administrados en cápsulas duras de 110 mg dos veces en el día.

Nunca modifique la dosis ni la duración del tratamiento si consultar previamente con su médico.

ARI 133 debe tomarse con aproximadamente 150 ml de agua. Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin masticar. No abrir la cápsula.

Hágale saber a su médico si padece de algunas de las siguientes condiciones, ya que podrían modificar la posología de ARI 133

Si tiene deterioro de la función del riñón

Si tiene 75 años de edad o más.

Si está recibiendo en forma concomitante otros medicamentos, ya que éstos podrían interaccionar con ARI 133, como por ejemplo: amiodarona, quinidina o verapamilo.

Si tiene tendencia a sangrar o ha presentado sangrados (por ejemplo, sangrado previo gastrointestinal).

#### **Cambio del tratamiento con ARI 133 a un tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección:**

En pacientes que reciben ARI 133 para la prevención de tromboembolismo venoso (TEV) que se sometieron a cirugía ortopédica mayor: no inicie un tratamiento con medicamentos anticoagulantes inyectables (por ejemplo, heparina) hasta 24 horas después de la última dosis de ARI 133.

En pacientes con fibrilación auricular que reciben ARI 133 para la prevención del accidente cerebrovascular, embolia sistémica y reducción de mortalidad vascular: esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de ARI 133 a un medicamento anticoagulante inyectable.

#### **Cambio del tratamiento con un anticoagulante inyectable a ARI 133:**

ARI 133 debe administrarse de 0-2 horas antes de que corresponda la próxima dosis del tratamiento inyectable, o al momento de la interrupción en caso de tratamiento intravenoso continuo (por ej. heparina intravenosa).

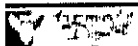
#### **Cambio de antagonistas de la vitamina K a ARI 133**

En pacientes con fibrilación auricular que reciben ARI 133 para la prevención del accidente cerebrovascular, embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular: debería suspenderse la administración del antagonista de la vitamina K y ARI 133 puede administrarse tan pronto como el RIN sea  $< 2.0$ . (El RIN es una prueba sanguínea utilizada para evaluar la coagulación).

#### **Cambio del tratamiento con ARI 133 a un tratamiento con antagonistas de la vitamina K**

En pacientes con fibrilación auricular que reciben ARI 133 para la prevención del accidente cerebrovascular, embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular: el momento del inicio de los antagonistas de la vitamina K debe ajustarse sobre la base de la función renal, según se indica a continuación:

- Clearance de Creatinina  $2:50$  ml/min, iniciar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K 3 días antes de interrumpir el tratamiento con Dabigatrán etexilato
- Clearance de Creatinina  $2:30 - < 50$  ml/min, iniciar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K 2 días antes de interrumpir el tratamiento con Dabigatrán etexilato





(el Clearance de Creatinina es una prueba utilizada para la evaluación del funcionamiento de los riñones).

**Si su médico le indicó una cardioversión:**

En los pacientes con fibrilación auricular que reciben ARI 133 para la prevención del accidente cerebrovascular, embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular, pueden continuar el tratamiento con ARI 133 al momento de la cardioversión.

**Si perdió una dosis:**

En el caso de recibir tratamiento con ARI 133 para la prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor: continuar con su dosis diaria restante de ARI 133 a la misma hora del día siguiente. No tome doble dosis para compensar la dosis individual perdida .

En los pacientes con fibrilación auricular que reciben ARI 133 para la prevención del accidente cerebrovascular, embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular: una dosis perdida de ARI 133 puede tomarse hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima dosis programada, debe omitirse la dosis perdida. No tome doble dosis para compensar la dosis individual perdida.

No interrumpa su tratamiento con ARI 133 sin consultar primero a su médico, ya que el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre podría aumentar si interrumpe el tratamiento prematuramente.

**Si toma más ARI 133 del que debiera,**

Podría presentar un mayor riesgo de hemorragia. Informe a su médico lo antes posible si toma una cantidad superior a la dosis prescrita. Si se presenta una hemorragia, consulte rápidamente con su médico, podría ser necesario un tratamiento quirúrgico o una transfusión de sangre.

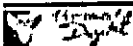
La sobredosis después de la administración de ARI 133 puede causar complicaciones hemorrágicas debido a su mecanismo de acción. No hay disponible ningún antídoto específico de ARI 133. Si la dosis de ARI 133 que recibe es mayor de la recomendada, puede estar expuesto a un riesgo mayor de sangrado. La anticoagulación excesiva puede requerir la suspensión de ARI 133. En el caso de complicaciones hemorrágicas, el tratamiento debe discontinuarse e investigarse la fuente del sangrado. Adicionalmente, debe considerarse el inicio del tratamiento correspondiente, por ejemplo, hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo según se requiera. Dado que Dabigatrán se excreta predominantemente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dabigatrán puede dializarse, sin embargo, la experiencia clínica que demuestra la utilidad de esta metodología en los estudios es limitada.

Todos los tratamientos sintomáticos deben ser realizados según el juicio del médico tratante. "Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648. "

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, ARI 133 puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Dado que este medicamento actúa sobre la coagulación de la sangre, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con signos de hemorragias.



Se han descrito: disminución del número de glóbulos rojos en la sangre, formación de hematomas, sangrado de una lesión, supuración de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica), sangrado después de una operación, disminución del número de glóbulos rojos en la sangre después de una operación, supuración de pequeñas cantidades de líquido de una incisión hecha para un procedimiento quirúrgico, presencia de sangre en orina en pruebas de laboratorio, sangrado de una articulación, sangrado de la nariz, sangrado en el estómago o intestino, sangrado de hemorroides, sangrado en el recto, sangrado urogenital, sangrado bajo la piel, supuración sanguinolenta del lugar de entrada de un catéter en una vena, sangrado en el lugar de entrada de un catéter en una vena, detección de sangre en heces en una prueba de laboratorio, sangrado de una incisión quirúrgica, anomalías en las pruebas de función hepática.

También se ha observado hipersensibilidad (alergia) incluyendo urticaria, rash, prurito y broncoespasmo. Dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos, reflujo gastroesofágico, úlcera gastrointestinal .

Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave, o si aprecia algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. CONSERVACIÓN DE ARI 132**

No utilice **ARI 132** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30°C

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

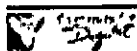
#### **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

##### **Composición de ARI 133**

El principio activo es Dabigatran .

Cada cápsula de 75 mg contiene

Dabigatran Etxilato Mesilato 86.5 mg (equivale a 75.0mg de Dabigatran Etxilato);  
Acido Tartárico 88.5 mg; Goma Acacia...CSP 4.4 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5  
CPS 2.2 mg; Talco 17.0 mg; Hidroxipropilcelulosa CSP 17.3 mg; Dimeticona CSP  
0.04 mg; Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N ° 10 Laca Aluminica)( CI  
47005) 0,019 mg; Colorante amarillo anaranjado (CI 14270) 0,018 mg; Colorante Rojo  
Allura FD&C N ° 40 ( CI 16035)0,04 mg; Dióxido de Titanio 0,042 mg; Gelatina 47,88  
mg.



Cada cápsula de 110 mg contiene Dabigatran Etxilato Mesilato 126.88 mg (equivalente a 110.0mg de Dabigatran Etxilato); Acido Tartárico 129.8 mg; Goma Acacia 6.5 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 3.2 mg; Talco 25.0 mg; Hidroxipropilcelulosa 25.4 mg; Dimeticona 0.06 mg; Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N ° 10 Laca Aluminica)( CI 47005) csp 0,07 mg; Colorante Amarillo Ocaso (CI 15985) 0,003 mg; Colorante Azul brillante ( CI 42090 )0,06 mg; Dióxido de Titanio 0,06 mg; Gelatina 62,8 mg.

Cada cápsula de 150 mg contiene Dabigatran Etxilato Mesilato 173 mg (equivalente a 150.0mg de Dabigatran Etxilato);Acido Tartárico 177.0 mg; Goma Acacia 8.8 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 4.4 mg; Talco 34.0 mg; Hidroxipropilcelulosa 34.6 mg; Dimeticona 0.08 mg; Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N ° 10 Laca Aluminica)( CI 47005) csp 0,06 mg; Colorante FD 6 C Rojo 05 (CI 14720) 0,055 mg; Colorante Rojo Allura FD6C N° 40 ( CI 16035 ) 0,123 mg; Dióxido de Titanio 0,03 mg; Gelatina 72,73 mg.

### **Contenido del envase**

- ARI 133 75 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas  
Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (UHE).
- ARI 133 110 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas  
Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (UHE).
- ARI 133 150 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas  
Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (UHE).

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

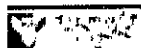
Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: ...../...../.....



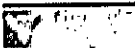


LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



**DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina**  
**DIRECTORA TECNICA**  
**QUIMICA ARISTON SAIC**  
**30501257954**

Página 8 de 8





DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

ARI 133  
DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg -110mg -150mg  
CAPSULAS

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada cápsula de 75 mg contiene:

Dabigatran Etexilato Mesilato..... 86.5 mg

(equivale a 75.0mg de Dabigatran Etexilato)

Acido Tartárico..... 88.5 mg

Goma Acacia...CSP..... 4.4 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 5 CPS..... 2.2 mg

Talco ..... 17.0 mg

Hidroxipropilcelulosa CSP..... 17.3 mg

Dimeticona CSP..... 0.04 mg

Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N ° 10 Laca Aluminica)( CI 47005) 0,019 mg; Colorante  
Amarillo Anaranjado (CI 14270) 0,018 mg; Colorante Rojo Allura FD&C N ° 40 ( CI 16035)0,04 mg;  
Dióxido de Titanio 0,042 mg; Gelatina 47,88 mg.

Cada cápsula de 110 mg contiene:

Dabigatran Etexilato Mesilato..... 126.88 mg (equivale a 110.0mg de Dabigatran Etexilato)

Acido Tartárico..... 129.8 mg

Goma Acacia..... 6.5 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps..... 3.2 mg

Talco ..... 25.0 mg

Hidroxipropilcelulosa..... 25.4 mg

Dimeticona ..... 0.06 mg

Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N ° 10 Laca Aluminica)( CI 47005) csp 0,07 mg;  
Colorante Amarillo Ocaso (CI 15985) 0,003 mg; Colorante Azul brillante ( CI 42090 )0,06 mg; Dióxido de  
Titanio 0,06 mg; Gelatina 62,8 mg.

Cada cápsula de 150 mg contiene:

Dabigatran Etexilato Mesilato..... 173.0 mg (equivale a 150.0 mg de Dabigatran Etexilato)

Acido Tartárico..... 177.0 mg

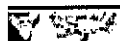
Goma Acacia..... 8.8 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps..... 4.4 mg

Talco ..... 34.0 mg

Hidroxipropilcelulosa..... 34.6 mg

Dimeticona ..... 0.08 mg





DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N ° 10 Laca Aluminica)( CI 47005) csp 0,06 mg;  
Colorante FD 6 C Rojo 05 (CI 14720) 0,055 mg; Colorante Rojo Allura FD6C N° 40 ( CI 16035 ) 0,123 mg;  
Dióxido de Titanio 0,03 mg; Gelatina 72,73 mg.

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor.  
Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

##### Prevención del tromboembolismo venoso (TEV). Pacientes tras una artroplastía de rodilla programada.

La dosis recomendada de Dabigatran Etexilato 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 artroplastía de cadera programada

La dosis recomendada de Dabigatran Etexilato 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.

##### Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis diaria recomendada es de 300 mg vía oral , 150 mg 2 veces al día.  
El tratamiento debería continuarse en forma indefinida.

Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de Dabigatran Etexilato es de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 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 Dabigatran Etexilato con inhibidores potentes 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):

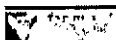
En todos los pacientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con Dabigatran Etexilato 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) (ver secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales del empleo y propiedades farmacocinéticas). Dabigatran Etexilato 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 con determinadas medicaciones concomitantes)

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de Dabigatran Etexilato fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

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

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



Página 3 de 22  
DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

- Para la creatinina en mg/dl:

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

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

Insuficiencia renal (prevención de TEV)

El tratamiento con Dabigatran Etxilato en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver contraindicaciones)

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 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Uso concomitante de Dabigatran Etxilato con inhibidores potentes 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 Dabigatran Etxilato, en aquellos pacientes que reciban Dabigatran etxilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo y propiedades farmacodinámicas). En esta situación, Dabigatran Etxilato y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con Dabigatran etxilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Dabigatran Etxilato a 75 mg diarios (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes recibiendo en forma concomitante amiodarona, quinidina o verapamilo.

Los mismos deben tratarse con una dosis diaria oral de 300 mg, 150 mg 2 veces por día.

Para minimizar el riesgo potencial de interacción, ARI 133 debería ser administrado al menos 2 horas previas al verapamilo. Se recomienda estrecha vigilancia clínica.

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 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo y propiedades farmacodinámicas).

Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min), no es necesario ajustar la dosis, los pacientes deberían ser tratados con una dosis diaria oral de 300 mg, 150 mg 2 veces por día.

Se recomienda la evaluación periódica de la función renal de estos pacientes. Pruebas de la coagulación como el aPTT podrían ayudar a identificar pacientes con un riesgo incrementado de sangrado por un exceso en la exposición a Dabigatran.

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con Dabigatran Etxilato 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.) (Ver secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales del empleo y propiedades farmacocinéticas).

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 artroplastía de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación

**Página 4 de 22**  
**DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS**  
**-PROYECTO DE PROSPECTO-**

de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Dabigatran Etxilato en esta población (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo y Propiedades Farmacocinéticas).

*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 (ver sección Propiedades Farmacocinéticas) pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo)

*Sexo (prevención de TEV)*

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

*Cambio del tratamiento*

*Tratamiento con Dabigatran Etxilato a un anticoagulante parenteral*

*Prevención de TEV*

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Dabigatran Etxilato a un anticoagulante parenteral (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

*Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular*

Esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de ARI 133 a un anticoagulante parenteral.

*Anticoagulantes parenterales a Dabigatran Etxilato*

Dabigatran etxilato 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)) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

*Cambio de antagonistas de la vitamina K a ARI 133.*

*Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular*

Debe suspenderse la administración del antagonista de la vitamina K. Debe administrarse ARI 133 tan pronto como el RIN sea < 2.0.

*Población pediátrica (prevención de TEV)*

Dabigatran Etxilato 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.

Dabigatran Etxilato no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

*Pacientes con riesgo de sangrado*

*Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular*

Los pacientes con un mayor riesgo potencial de sangrado ( Ver Advertencias y Precauciones- Riesgo de hemorragia), deben ser observados clínicamente en forma estricta ( buscando signos de sangrado o anemia). En ellos puede considerarse una dosis siaria reducida de 220 mg administrada en 110 mg 2 veces al día. Pruebas de coagulación como el a PTT pueden ayudar a identificar pacientes con un riesgo de sangrado incrementado causado por un aumento en la exposición a Dabigatran. Como con cualquier anticoagulante, ARI 133 no está indicado en pacientes cin un excesivo riesgo de sangrado.

*Cardioversión*

*Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular*

Los pacientes pueden continuar con ARI 133 al momento de la cardioversión.

*Dosis olvidada*

*Prevención de TEV*

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

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

*Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular*

Una dosis perdida de ARI 133 puede tomarse hasta 6 horas antes de la próxima toma programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima dosis programada, debe omitirse la dosis perdida. No tome





DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

doble dosis para compensar la dosis individual perdida. Para la eficacia y seguridad óptima, es importante tomar ARI 133 regularmente 2 veces al día, a intervalos de aproximadamente 12 horas.

Forma de administración

Las cápsulas de Dabigatran Etxilato deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar (ver secciones Propiedades farmacocinéticas y Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) (ver sección Posología y forma de administración)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades con un riesgo significativo de sangrado mayor como por ejemplo 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 agente 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 Dabigatran Etxilato (ver sección Posología y forma de administración) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección Interacción con otras formas de interacción)
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus (ver sección Interacción con otras formas de interacción)
- Se contraindica el uso de Dabigatran en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.

**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 subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Dabigatran Etxilato en esta población.

Riesgo hemorrágico:

Como con todos los anticoagulantes, Dabigatran etxilato 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 Dabigatran. 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.

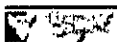
Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ACr), una edad  $\geq$  75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores potentes de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos elevados de Dabigatran (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo, Interacción con otros medicamentos y otras forma de interacción y Propiedades farmacocinéticas).

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 (ISRSNs) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

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



Página 6 de 22  
DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad $\geq$ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de Dabigatran	Principales: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACr)</li> <li>• Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos inhibidores de la gp-P están contraindicados, ver secciones contraindicaciones y Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)</li> </ul> Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo peso corporal (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Interacciones farmacodinámicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAS</li> <li>• AINES</li> <li>• Clopidogrel</li> <li>• ISRSs o ISRSNs</li> <li>• Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia</li> </ul>
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos</li> <li>• Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas</li> <li>• Biopsia reciente, trauma mayor</li> <li>• Endocarditis bacteriana</li> <li>• Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico</li> </ul>

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamientos farmacológicos (como por ejemplo AINES, antiagregantes, ISRSs y ISRSNs, ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción) que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa. Dabigatran Etexilato únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

En general, Dabigatran Etexilato no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a Dabigatran puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a Dabigatran en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con Dabigatran Etexilato y se han notificado aumentos de 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 Propiedades Farmacodinámicas).

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

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

(Ver sección propiedades farmacodinámicas)

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben discontinuar el tratamiento con Dabigatran Etexilato (ver sección contraindicaciones).

En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia (ver sección Sobredosis).

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Dabigatran Etexilato o deben ser administrados con precaución (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Interacción con inductores de la gp-P

DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

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 Dabigatran, y se deben evitar (ver secciones Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y propiedades farmacocinéticas).

Cirugía e intervenciones

Los pacientes tratados con Dabigatran 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 Dabigatran etexilato.

Se debe tener precaución cuando se discontinúa Dabigatran en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección propiedades farmacocinéticas). Esto debe considerarse antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo y propiedades farmacodinámicas) puede ayudar para determinar si la hemostasia continúa estando alterada. el tratamiento temporalmente para intervenciones y está justificada una monitorización anticoagulante. El aclaramiento de

Fase pre-operatoria

La Tabla 3 resume las pautas de discontinuación antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Función renal (ACr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Suspensión de Dabigatran antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50 < 80	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30 < 50	~ 18	4 días antes	2-3 días antes (> 48 horas)

Si es necesaria una intervención aguda, se debe discontinuar temporalmente el tratamiento con Dabigatran. La cirugía/ intervención se deberá retrasar, si es posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.

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

Pacientes post-quirúrgicos con mayor riesgo de sangrado

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 (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo y propiedades farmacodinámicas). Reanudar el tratamiento cuando se alcance una hemostasia completa.

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

Los datos de eficacia y seguridad de Dabigatran 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 Dabigatran Etexilato en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

Pacientes con prótesis valvulares cardíacas



DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Dabigatran Etexilato en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Dabigatran Etexilato en estos pacientes.

Colorantes

Las cápsulas duras de Dabigatran Etexilato contienen el colorante amarillo anaranjado que puede producir reacciones alérgicas.

**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 Dabigatran Etexilato: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), agentes trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección contraindicaciones) y antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver secciones advertencias).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (ver sección contraindicaciones).

Clopidogrel: En un estudio de fase I en hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de Dabigatran 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 Dabigatran y las mediciones de la coagulación para el efecto de Dabigatran o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. 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 Dabigatran aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo).

AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de Dabigatran 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 co-administración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la co-administración de AAS y de 150 mg de Dabigatran 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 (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia pre-operatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con Dabigatran etexilato. Con el uso crónico, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, Dabigatran 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 (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo).

HBPM: No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y Dabigatran etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a Dabigatran fue ligeramente inferior que tras la administración de Dabigatran etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de Dabigatran etexilato con un pre-tratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con Dabigatran etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el Dabigatran no se modificaron significativamente por el pre-tratamiento con enoxaparina.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del Dabigatran etexilato y el Dabigatran

El Dabigatran etexilato y el Dabigatran 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 Dabigatran.

Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

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



DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el Dabigatran 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 Dabigatran (ver secciones posología y forma de administración, advertencias y precauciones especiales del empleo y propiedades farmacodinámicas).

El ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol y el tacrolimus están contraindicados (ver sección contraindicaciones). Se debe tener precaución con otros inhibidores potentes de la gp-P (p. ej. amiodarona, quinidina o verapamilo) (ver secciones posología y forma de administración y advertencias y precauciones especiales del empleo).

Ketoconazol: El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC<sub>0-∞</sub> y la C<sub>max</sub> del Dabigatran 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 vieron afectados por el ketoconazol (ver secciones advertencias y precauciones especiales del empleo). El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado (ver sección contraindicaciones).

Amiodarona: Al administrar Dabigatran Etexilato 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 C<sub>max</sub> de Dabigatran 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 (ver secciones posología y forma de administración y advertencias y precauciones especiales del empleo).

La dosis debe reducirse a 150 mg de Dabigatran Etexilato 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 Dabigatran etexilato y amiodarona de forma concomitante (ver sección posología y forma de administración). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el Dabigatran etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

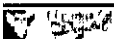
Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1000 mg. Se administró Dabigatran etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El AUC<sub>T</sub>, ss y la C<sub>max</sub>, ss del Dabigatran incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante (ver secciones posología y forma de administración y advertencias y precauciones especiales del empleo)

La dosis debe reducirse a 150 mg de Dabigatran Etexilato 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 Dabigatran etexilato y quinidina de forma concomitante (ver sección posología y forma de administración). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el Dabigatran 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 Dabigatran etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la C<sub>max</sub> y el AUC de Dabigatran aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones posología y forma de administración y advertencias y precauciones especiales del empleo).

La mayor elevación en la exposición a Dabigatran se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de Dabigatran 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 Dabigatran 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 Dabigatran etexilato y verapamilo de forma concomitante, la dosis de Dabigatran etexilato 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 Dabigatran etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de Dabigatran etexilato a 75 mg diarios (ver secciones posología y forma de administración y advertencias y precauciones especiales del empleo). Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el Dabigatran etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.



Página 10 de 22  
DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de Dabigatran etexilato (aumento de la C<sub>max</sub> en un 10 % y del AUC en un 20 %). La completa absorción de Dabigatran tras 2 horas explica este hecho (ver sección advertencias y precauciones especiales del empleo).

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con Dabigatran etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19 % en el AUC y del 15 % en la C<sub>max</sub> sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con Dabigatran cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el Dabigatran etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

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 (ver sección contraindicaciones).

No se dispone de resultados de ensayos clínicos o *in vitro* para posaconazol, el cual no se recomienda para tratamiento concomitante con Dabigatran Etexilato. Se dispone de datos clínicos insuficientes en relación con la coadministración de Dabigatran Etexilato y dronedarona y no se recomienda su coadministración (ver sección advertencias y precauciones especiales del empleo).

#### 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 Dabigatran y se debe evitar (ver secciones advertencias y precauciones de empleo y propiedades farmacocinéticas).

Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de Dabigatran y la exposición total en un 65.5 % y 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de Dabigatran próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7 días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.

#### Otros fármacos 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 Dabigatran Etexilato.

#### Sustrato de la gp-P

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar Dabigatran Etexilato conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a Dabigatran.

#### 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 aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY.

#### pH gástrico

Pantoprazol: al administrar Dabigatran Etexilato conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de Dabigatran de aproximadamente el 30 %. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con Dabigatran Etexilato en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de Dabigatran Etexilato.

Ranitidina: la administración de ranitidina conjuntamente con Dabigatran Etexilato no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de Dabigatran.

### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Dabigatran Etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con Dabigatran etexilato. Dabigatran Etexilato no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

#### Lactancia

**DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-**

No existen datos clínicos sobre el efecto de Dabigatran en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Dabigatran Etexilato.

**Fertilidad**

No hay datos disponibles en humanos.

En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70 mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5 veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embrionofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y post-natal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

La seguridad de Dabigatran etexilato se evaluó en total en 28.837 pacientes tratados en 7 ensayos clínicos, de los cuales 18.726 pacientes fueron tratados con Dabigatran etexilato.

En los estudios de prevención primaria de TEV luego de una cirugía ortopédica mayor un total de 10.795 pacientes fueron tratados en 6 ensayos controlados, con al menos una dosis de Dabigatran etexilato (150 mg qd, 220 mg qd, enoxaparina). De los 10.795 pacientes, 6.684 fueron tratados con Dabigatran etexilato 150 o 220 mg una vez al día.

En el ensayo RE-LY que investiga la prevención del ACV, embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular un total de 12.042 pacientes fueron tratados con Dabigatran etexilato. De estos, 6.059 se trataron con 150 mg de Dabigatran etexilato dos veces por día, mientras que 5.983 recibieron dosis de 110 mg dos veces por día.

En total, alrededor del 9% de los pacientes tratados por cirugía de cadera o rodilla (tratamiento a corto plazo de hasta 42 días) y 22% de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ACV y embolismo sistémico (tratamiento a largo plazo de hasta 3 años) experimentaron reacciones adversas.

**Sangrado:**

El sangrado es el efecto secundario más importante de Dabigatran etexilato; ocurrió sangrado de cualquier tipo o gravedad en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados a corto plazo en cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla y en el tratamiento a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ACV y el embolismo sistémico, en un 16,5% anual.

Aunque sea raro en frecuencia en los estudios clínicos, pueden ocurrir sangrados mayores o severos, que independientemente de la localización; pueden llevar a resultados incapacitantes, que amenacen la vida o incluso a desenlaces fatales.

Prevención de Eventos de Tromboembolia Venosa en pacientes que se han sometido a cirugía ortopédica mayor:

Las tasas de sangrado total fueron similares entre los grupos de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

El sangrado mayor cumplió uno o más de los siguientes criterios:

- Sangrado asociado a la reducción de la hemoglobina de al menos 20 gramos por litro o que requiera una transfusión de al menos 2 unidades de sangre o glóbulos rojos concentrados.

- Sangrado sintomático de un área u órgano crítico: intraocular; intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado en pericardio.

El sangrado mayor se clasificó como sangrado que amenaza la vida cuando cumplió uno o más de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal; sangrado intracraneal sintomático, reducción de la hemoglobina de al menos 50 gr por litro; transfusión de al menos 4 unidades de sangre o glóbulos rojos concentrados; sangrado asociado a hipotensión que requiere la utilización de agentes inotrópicos intravenosos; sangrado que requirió intervención quirúrgica.

Los sujetos aleatorizados a recibir Dabigatran etexilato 110 mg dos veces por día y 150 mg dos veces por día tuvieron significativamente menores riesgos de sangrado que amenaza la vida, ACV hemorrágico y sangrado intracraneal, en comparación con warfarina [ $p < 0,05$ ]. Ambas dosificaciones de Dabigatran etexilato tuvieron significativamente menores tasas de sangrado total. Los sujetos randomizados a recibir Dabigatran etexilato 110 mg dos veces por día también presentaron estadísticamente menores riesgos de sangrado mayor en comparación con warfarina (promedio de riesgo 80 = 0,0026).

Las reacciones adversas clasificadas por SCO y MeDRA términos preferidos reportados en cualquier grupo de tratamiento para los estudios controlados se muestran listados a continuación.

**DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-**

Las reacciones adversas generalmente se asocian al modo de acción farmacológico de Dabigatran etexilato y representan efectos asociados al sangrado que pueden ocurrir en diferentes regiones anatómicas y órganos.

En pacientes tratados para prevenir TEV después de una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, las incidencias observadas de reacciones adversas de Dabigatran etexilato estuvieron en el rango de la enoxaparina.

Las incidencias observadas de efectos colaterales de Dabigatran etexilato en pacientes tratados para prevenir el ACV en pacientes con fibrilación auricular estuvieron en el rango de warfarina excepto los desórdenes gastrointestinales, que aparecieron en un promedio mayor en la rama de Dabigatran etexilato.

Reacciones Adversas para ambas indicaciones:

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático

Anemia, trombocitopenia.

Alteraciones del sistema inmunológico

Hipersensibilidad a la droga incluyendo prurito, exantema y urticaria, broncoespasmo, angioedema, reacción anafiláctica.

Alteraciones del sistema nervioso

Hemorragia intracraneal.

Alteraciones vasculares

Hematoma, hemorragia.

Alteraciones respiratorias, tórax y alteraciones mediastinales

Epistaxis, hemoptisis.

Alteraciones gastrointestinales

Hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal, gastroesofagitis, reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia.

Alteraciones hepato biliares

Función hepática anormal.

Alteraciones de piel y tejido celular subcutáneo

Hemorragias en la piel.

Alteraciones musculoesqueléticas, tejido conectivo y hueso

Hemartrosis.

Alteraciones renales y urinarias

Hemorragia urogenital.

Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración

Hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio del catéter.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos

Hemorragia traumática, hemorragia en el sitio de de la incisión.

Reacciones adversas adicionales específicas identificadas por indicación:

Prevención de Eventos de Tromboembolia Venosa en pacientes que se han sometido a cirugía ortopédica mayor:

Alteraciones vasculares

Hemorragia de la herida.

Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración

Secreción sanguinolenta.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos

Hematoma post procedimiento, hemorragia post procedimiento, anemia post operatoria, secreción post procedimiento, secreción de la herida.

Procedimientos médicos y quirúrgicos

Drenaje post procedimiento, drenaje de la herida. Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores directos de trombina, código ATC: B01AE07

El Dabigatran etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el Dabigatran etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en Dabigatran mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El Dabigatran 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 Dabigatran también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

En estudios *in vivo* y *ex vivo* llevados a cabo en animales se ha demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del Dabigatran tras la administración intravenosa y del Dabigatran etexilato tras la administración oral en diversos modelos animales de trombosis.



DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

En base a los estudios de fase II, existe una clara relación entre la concentración de Dabigatran en plasma y el grado del efecto anticoagulante. Dabigatran 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 Dabigatran que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de Dabigatran 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 Dabigatran. 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 Dabigatran. 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 Dabigatran 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 Dabigatran 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 Dabigatran en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de Dabigatran etexilato, fue 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 Dabigatran al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de Dabigatran), fue de media 22,0 ng/ml, con un rango de 13,0-35,7 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

En pacientes tratados para la prevención de TEVs tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de Dabigatran etexilato una vez al día,

- El percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de Dabigatran fue de 67 ng/ml, determinado en el valle (20-28 horas después de la última toma) (ver secciones advertencias y precauciones especiales de empleo y sobredosis).

- El percentil 90 del TTPa en el valle (20-28 horas después de la última toma) fue de 51 segundos, lo que correspondería a 1,3 veces el límite superior de la normalidad.

El TCE no se determinó en pacientes tratados para la prevención de TEVs tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla con 220 mg de Dabigatran etexilato una vez al día.

#### Origen étnico

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

#### Ensayos clínicos de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) tras una artroplastia mayor

En 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos, de doble ciego y de confirmación de dosis, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastias de cadera) recibieron Dabigatran Etexilato 75 mg o 110 mg en las 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 ó 220 mg diarios, habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después diariamente. En el ensayo RE-MODEL (artroplastia de rodilla) el tratamiento se administró durante 6-10 días y en el ensayo RE-NOVATE (artroplastia de cadera) durante 28-35 días. Se trataron un total de 2.076 Pacientes (rodilla) y 3494 (cadera), respectivamente.

La combinación de TEV total (incluyendo embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración en ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluyendo EP y trombosis venosa profunda proximal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con TEV constituyeron la variable de valoración secundaria y se considera de mejor relevancia clínica. Los resultados de ambos ensayos demostraron que el efecto antitrombótico de Dabigatran Etexilato 220 mg y 150 mg fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y la mortalidad relacionada con TEV, con la dosis de 150 mg, fue ligeramente peor que enoxaparina (tabla 6). Se obtuvieron mejores resultados con la dosis de 220 mg, en que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que enoxaparina (tabla 6).

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

En los ensayos clínicos de fase 3 no se apreciaron diferencias en los datos de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres.

DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

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

Los datos relativos al criterio de valoración TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran en la tabla 6.

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 7.

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la tabla 8.

Tabla 6: Análisis del TEV mayor y la mortalidad relacionada con el TEV durante el período de tratamiento de los ensayos de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	909	888	917
Incidencias (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95 %	0,48, 1,27	0,70 , 1,70	
RE-MODEL (rodilla)			
N	506	527	511
Incidencias (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95 %	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabla 7: Análisis del TEV total y la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-NOVATE y RE-MODEL

Ensayo	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	880	874	897
Incidencias (%)	53 (6,1)	75 (8,6)	60 (6,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95 %	(0,63, 1,29)	(0,93 , 1,78)	
RE-MODEL (rodilla)			
N	503	526	512
Incidencias (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95 %	(0,82, 1,13)	(0,62, 1,25)	

Página 15 de 22  
DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

Tabla 8: Episodios de sangrado mayores por tratamiento en los ensayos individuales RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
Pacientes tratados N	1.146	1.163	1.154
Numero de episodios de sangrado N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (rodilla)			
Pacientes tratados N	679	703	694
Numero de episodios de sangrado N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Dabigatran Etexilato en todos los subgrupos de población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos en la indicación autorizada (ver sección posología y forma de administración para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Ensayos clínicos de profilaxis de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

La prueba clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato surge del estudio RE-LV (por sus siglas en inglés que significan Evaluación Aleatorizada de tratamiento anticoagulante a largo plazo) un estudio de grupos paralelos, aleatorizado, multinacional, multicéntrico, con la administración de dosis ciegas de Dabigatran etexilato (110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día) en comparación con warfarina administrada en forma abierta en pacientes con fibrilación auricular de moderado a alto riesgo de ACV o embolia sistémica. El objetivo primario de este estudio fue determinar si Dabigatrán fue no inferior a warfarina en la reducción de la ocurrencia del punto final compuesto, ACV y eventos de embolia sistémica (EES). En el estudio RE-LV, un total de 18.113 pacientes fueron aleatorizados, con una edad promedio de 71,5 años y un promedio CHADS<sub>2</sub> de 2.1. La población tenía aproximadamente proporciones iguales de pacientes con CHADS<sub>2</sub> 1, 2 y ≥3. La población fue 64% masculina, 70% caucásica y 16% asiática. RE-LV tuvo un tratamiento promedio de 20 meses con Dabigatrán etexilato administrado como dosis fija sin monitoreo de coagulación. Además de la fibrilación auricular (FA) no valvular documentada, por ejemplo FA persistente o paroxística, los pacientes tuvieron uno de los siguientes factores de riesgo de ACV:

- ACV previo, accidente isquémico transitorio, o embolia sistémica
- Fracción de eyección ventricular izquierda <40 %
- Insuficiencia cardíaca sintomática, ~ NYHA Clase 2
- Edad ≥75 años
- Edad ≥ 65 años asociada con: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

Las enfermedades concomitantes de pacientes de este ensayo incluyeron hipertensión arterial 79%, diabetes 23%, y enfermedad coronaria 28%. El 50% de la población de pacientes era naïve para antagonistas de vitamina K, definido como menos de 2 meses de exposición en toda su vida. El 32% de la población nunca había sido expuesto a un antagonista de vitamina K. Para esos pacientes aleatorizados a warfarina, el tiempo en rango terapéutico (RIN 2 a 3) para el ensayo fue en promedio 67%.

Los medicamentos concomitantes incluyeron aspirina (el 25% de los sujetos la usaron por lo menos el 50% del tiempo del estudio), clopidogrel (3.6%), aspirina+clopidogrel (2%), AINEs (6.3%), beta-bloqueantes (63.4%), diuréticos (53.9%), estatinas (46.4%), inhibidores ECA (44.6%), bloqueantes de los receptores de la angiotensina (26.1%), hipoglucemiantes orales (17.5%), insulina (5.2%), digoxina (29.4%), amiodarona (11.3%), diltiazem (8.9%), verapamilo (5.4%), e inhibidores de la bomba de protones (17.8%).

Para el punto final primario, ACV y embolia sistémica, no se identificó ningún subgrupo (por ejemplo, edad, peso, género, función renal, etnicidad, etc.) con un riesgo relativo diferente al de warfarina. Este estudio demostró que Dabigatrán etexilato, en una dosis de 110 mg dos veces por día, no es inferior a warfarina en la prevención de ACV y embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de hemorragia intracraneal y sangrado general. La dosis más alta de 150 mg dos veces por día reduce significativamente el riesgo de ACV isquémico y hemorrágico, la muerte vascular, hemorragia intracraneal y sangrado general en comparación con warfarina. La dosis más baja de Dabigatrán tiene un riesgo significativamente más bajo de sangrado mayor en comparación con la warfarina.

DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

Gráfico 1 y tablas 2 - 6 muestran los detalles de los resultados claves:

Tabla 2: Análisis de la primera ocurrencia de ACV o EES (punto final primario) durante el periodo del estudio RE-LY

	Dabigatran etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatran etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
ACV/o EES			
Incidencias (%)	134 (1.11)	183 (1.54)	202 (1.71)
Cociente de riesgo sobre warfarina (95% CI)	0.65 ( 0.52 -0.81)	0.90 ( 0.74 -1.10)	
Superioridad de valor p	p = 0,0001	p = 0,2943	

% se refiere al promedio de eventos anuales.

Tabla 3: Análisis de primera ocurrencia de ACV isquémico o hemorrágico durante el período de estudio del RE-LY

	Dabigatran etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatran etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
ACV/o EES			
Incidencias (%)	122 (1.01)	171 (1.54)	186 (1.58)
Cociente de riesgo sobre warfarina (95% CI)	0.64 ( 0.51 -0.81)	0.91 ( 0.74 -1.12)	
Valor p	p = 0,0001	p = 0,3828	
EES			
Incidencias (%)	13 (0.11)	15 (0.13)	21 (0.18)
Cociente de riesgo sobre warfarina (95% CI)	0.61 ( 0.30 -1.21)	0.71 ( 0.37 -1.38)	
Valor p	p = 0,1582	p = 0,3099	
ACV isquémico			
Incidencias (%)	103 (0.86)	152 (1.28)	134 (1.14)
Cociente de riesgo sobre warfarina (95% CI)	0.75 ( 0.58 -0.97)	1.13 ( 0.89 -1.42)	
Valor p	p = 0,0296	p = 0,3139	
ACV hemorrágico			
Incidencias (%)	12 (0.10)	14 (0.12)	45 (0.38)
Cociente de riesgo sobre warfarina (95% CI)	0.26 ( 0.14 -0.49)	0.31 ( 0.17 -0.56)	
Valor p	p < 0,001	p < 0,001	

% se refiere al promedio de eventos anuales.

Tabla 4: Análisis de supervivencia cardiovascular y por todas las causas durante el periodo de estudio del RE-LY

	Dabigatran etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatran etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
Mortalidad por toda causa			
Incidencias (%)	438 (3.64)	446 (3.75)	487 (4.13)
Cociente de riesgo sobre warfarina (95% CI)	0.88 ( 0.77 -1.00)	0.91 ( 0.80 -1.03)	
Valor p	p = 0,0517	p = 0,1308	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	274 (2.28)	289 (2.43)	317 (2.69)

DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

Cociente de riesgo sobre warfarina (95% CI)	0.85 ( 0.72 -0.99)	0.90 ( 0.77 -1.06)	
Valor p	p = 0,0430	p = 0,2081	

% se refiere al promedio de eventos anuales.

Se evaluó y se presentó como parte de la Tabla 5, el beneficio clínico neto (BCN) medido por el punto final clínico compuesto no ponderado de ACV, embolia sistémica, embolia pulmonar, infarto agudo al miocardio, muerte por causa vascular, y sangrados mayores. El promedio de eventos anuales para los grupos de Dabigatrán etexilato fue más bajo en comparación con el grupo de warfarina. La reducción de riesgos para el punto final compuesto fue de 8% y 10% para los grupos de tratamiento de Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día. Otros factores evaluados incluyeron todas las hospitalizaciones, las que estadísticamente fueron menores con Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día en comparación con warfarina (7% reducción de riesgo, 95% CI 0.87, 0.99, p=0.021).

Tabla 5: Otras Medidas Evaluadas

	Dabigatran etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatran etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
ACV/EES/ muerte			
Incidencias (%)	520 (4.32)	577 (4.85)	613 (5.20)
Cociente de riesgo vs warfarina (95% CI)	0.83 ( 0.74 -0.93)	0.93 ( 0.83 -1.05)	
Valor p	p = 0,0015	p = 0,2206	
ACV/EES/EP/IM/muerte/ sangrado importante			
Incidencias (%)	848 (7.05)	863 (7.25)	925 (7.84)
Cociente de riesgo vs warfarina (95% CI)	0.90 ( 0.82 -0.99)	0.92 ( 0.84 -1.02)	
Valor p	p = 0,0254	p = 0,0852	
Embolia pulmonar			
Incidencia (%)	18 (0.15)	14 (0.12)	12 (0.10)
Cociente de riesgo vs warfarina (95% CI)	1.41 ( 0.71 -3.06)	1.16 ( 0.54 -2.51)	
Valor p	p = 0,2980	p = 0,7076	
Infarto de miocardio			
Incidencias (%)	97 (0.81)	98 (0.82)	75 (0.64)
Cociente de riesgo vs warfarina (95% CI)	1.27 ( 0.94 -1.71)	1.29 ( 0.96 -1.75)	
Valor p	p = 0,1240	p = 0,0929	
Todas las hospitalizaciones			
Incidencias (%)	4773(41.56)	4470 (39.51)	4780 (42.60)
Razón de riesgo sobre warfarina (95% CI)	0.98 0.92-1.04	0.93 0.87-0.99	
Valor p	p = 0,443	p = 0,021	

Tabla 6. Análisis de función hepática

En el estudio RE-LY ocurrieron anomalías de los análisis de la función hepática con una incidencia comparable o más baja con Dabigatran etexilato vs pacientes tratados con warfarina.

	Dabigatran etexilato 150 mg dos veces al día N(%)	Dabigatran etexilato 110 mg dos veces al día N(%)	Warfarina N(%)
Total tratado	6059 (100.0)	5983 (100.0)	5998 (100.0)
ALT o AST > 3xLNS	106 (1.7)	118(2.0)	125(2.1)
ALT o AST > 5xLNS	45(0.7)	36(0.6)	50(0.8)

ALT o AST > 3xlns + Bilirrubina > 2x LNS	14(0.2)	11(0.2)	21(0.4)
---	---------	---------	---------

**Estudios clínicos para la prevención del tromboembolismo en pacientes con prótesis de válvulas cardíacas**

Un estudio fase II examinó el uso de Dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de reemplazo de válvula cardíaca (es decir durante la internación en el hospital) y en pacientes que recibieron un reemplazo mecánico de válvula cardíaca hace más de tres meses. En este estudio se observó un desbalance en eventos tromboembólicos y de sangrados totales (principalmente menores), desfavorables para Dabigatrán etexilato. En los pacientes de post-operatorio temprano, el sangrado mayor se manifestó predominantemente como derrame pericárdico hemorrágico, específicamente en los pacientes que habían comenzado Dabigatrán etexilato en forma temprana (ej. en el día 3) luego de la cirugía de reemplazo valvular.

**FARMACOCINETICA**

Luego de la administración oral de Dabigatran etexilato en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de Dabigatran en plasma se caracteriza por un rápido incremento de las concentraciones plasmáticas con un pico de concentración ( $C_{max}$ ) alcanzado dentro de las 0,5 y 2,0 horas post-administración. La  $C_{max}$  y el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática-tiempo fueron proporcionales a las dosis. Luego de la  $C_{max}$ , las concentraciones plasmáticas de Dabigatran mostraron una declinación bi-exponencial con una vida media terminal de aproximadamente 11 horas en sujetos sanos. Después de dosis múltiples se observó una vida media final de aproximadamente 12-14 horas. La vida media fue independiente de la dosis. Sin embargo la vida media se prolonga si la función renal se deteriora como se muestra debajo, en la Tabla 7.

Tabla 7: Vida media de Dabigatran en sujetos sanos y sujetos con función renal deteriorada.

Tasa de filtrado glomerular ( CrCl)	gPromedio ( gCV%; rango) Vida media
(mL/min)	(h)
>80	13.4 ( 25.7 %; 11.0-21.6)
>50-≤80	15.3 ( 42.7 %; 11.7-34.1)
>30-≤50	18.4 ( 18.5 %; 13.3-23.0)
≤30	27.2 ( 15.3 %; 21.6-35.0)

La biodisponibilidad absoluta de Dabigatrán luego de la administración oral de etexilato de Dabigatrán como cápsulas HMPC, fue de aproximadamente 6,5 %.

Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de Dabigatrán etexilato pero retrasan el tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas en 2 horas.

La biodisponibilidad oral puede incrementarse por un factor de 1,8 (+ 75%) en comparación con la formulación de la cápsula de referencia al tomar los pellets sin la cubierta de la cápsula. Entonces, la integridad de las cápsulas debe preservarse siempre en la utilización clínica para evitar el aumento no intencionado de la biodisponibilidad de Dabigatrán etexilato. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de no abrir las cápsulas y tomar los pellets solos (por ejemplo esparcidos sobre la comida o en bebidas) (ver Posología y Forma de Administración).

Un estudio que evaluó la absorción post-operatoria de Dabigatrán etexilato, 1-3 horas luego de la cirugía, demostró una absorción relativamente lenta comparada con la de voluntarios sanos, mostrando un perfil plano de concentración plasmática-tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas altas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas de la administración, o a las 7 a 9 horas luego de la cirugía (Estudio BISTRO). Sin embargo, se nota que los factores contribuyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos significarán que una proporción de pacientes experimentará un retraso en la absorción independiente de la formulación oral del fármaco. Aunque este estudio no predice si el deterioro en la absorción persiste con las dosis subsiguientes, se demostró en un estudio posterior que la absorción lenta y retrasada está presente habitualmente sólo en el día de la cirugía. En los días subsiguientes la absorción de Dabigatrán es rápida con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas a las 2 horas después de la administración del fármaco.

El metabolismo y la excreción de Dabigatrán se estudiaron luego de una dosis intravenosa única de Dabigatrán radiomarcado en sujetos varones sanos. Luego de una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de Dabigatrán se eliminó primariamente en la orina (85%). La excreción fecal representó el 6% de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total varió entre 88 y 94 % de la dosis administrada a las 168 horas post-dosis.

Luego de la administración oral, Dabigatrán etexilato se convierte rápida y completamente en Dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La metabolización del pro-fármaco de Dabigatrán etexilato por medio de la hidrólisis catalizada por esterasas al principio activo Dabigatrán es la reacción metabólica predominante. Dabigatrán es conjugado formando acil-glucuronidos farmacológicamente activos y se elimina primariamente en forma intacta en la orina, a una tasa de aproximadamente 100 mL/min correspondiendo al índice de filtrado glomerular.

DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

Se observó una baja unión de Dabigatrán a proteínas plasmáticas humanas (34 - 35%), independiente de la concentración. El volumen de distribución de Dabigatrán de 60 - 70 litros excedió el volumen del agua corporal total, indicando una distribución moderada de Dabigatrán en los tejidos.

**Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal:** la exposición (ABC) de Dabigatrán luego de la administración oral de Dabigatrán etexilato en un estudio de Fase I fue aproximadamente 3 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (ClCr entre 30 - 50 mL/min) que en aquéllos sin insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal severa (ClCr 10 - 30 mL/min), la exposición (ABC) a Dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la vida media aproximadamente 2 veces más larga que la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones de Posología y forma de Administración y Contraindicaciones).

Se investigó la depuración de Dabigatrán con hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal terminal sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con una velocidad de flujo del dializado de 700 ml/min, durante cuatro horas, y un flujo sanguíneo de 200 ml/min o 350-390 ml/min, lo cual llevó a la eliminación del 50% o del 60% de las concentraciones de Dabigatrán libre o total, respectivamente. La cantidad del medicamento depurada con la diálisis es proporcional al flujo sanguíneo. La actividad anticoagulante del Dabigatrán disminuyó al disminuir las concentraciones plasmáticas y la relación PKIPD no se vio afectada por el procedimiento.

La mediana del ClCr en el estudio RE-IV fue 68,4 ml/min. Casi la mitad (45,8 %) de los pacientes del estudio RE-IV tuvieron un valor de ClCr > 50 y < 80 ml/min. Los pacientes con deterioro renal moderado (ClCr 30-50 ml/min) tuvieron en promedio concentraciones plasmáticas de Dabigatrán 2,29 veces y 1,81 veces más altas antes y después de la dosis, respectivamente, en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal (ClCr=80 ml/min).

**Personas de edad avanzada:**

Los estudios de Fase I de Farmacocinética mostraron un incremento de 1,4 a 1,6 veces (+ 40 al 60%) en el ABC y de más de 1,25 veces (+ 25%) en la C<sub>m</sub>, comparados con sujetos jóvenes.

El ABC<sub>T,ss</sub> y la C<sub>max,ss</sub> en hombres y mujeres mayores (> 65 años) fue aproximadamente 1.9 y 1.6 más alto para mujeres mayores en comparación con mujeres jóvenes, y 2.2 y 2.0 más alto para hombres mayores que en hombres de 18- 40 años.

El aumento observado en la exposición a Dabigatrán se correlacionó con la reducción en la depuración de creatinina relacionada con la edad

El efecto por edad de la exposición de Dabigatrán se confirmó en el estudio RE-LY, con aproximadamente una concentración plasmática valle de 1,3 veces (+ 31%) superior para sujetos ≥75 años y de aproximadamente un 22% menor en sujetos <65 años en comparación con sujetos de edad entre 65 y 75 años.

**Insuficiencia hepática:**

No se observó cambio en la exposición a Dabigatrán en 12 sujetos en un estudio de Fase I con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) comparados con 12 controles.

**Prevención de Eventos de Tromboembolia Venosa en pacientes que se han sometido a cirugía ortopédica mayor:**

Los pacientes con disfunción hepática moderada y severa (clasificación Child-Pugh B y C) o enfermedad hepática que se espera que tenga algún impacto sobre la sobrevida o con enzimas hepáticas elevadas ≥ 2 del Límite Normal Superior (LNS) se excluyeron de los estudios clínicos.

**Prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:**

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo, pero no limitándose, a la elevación persistente de las enzimas hepáticas ≥ 2 del Límite Normal Superior o hepatitis A, B o C.

**Peso corporal (PC):**

Las concentraciones valle de Dabigatrán fueron aproximadamente 20% menores en los pacientes con un PC > 100 kg en comparación con 50 - 100 kg. La mayoría (80.8%) de los sujetos se encontraban en la categoría de ≥ 50 kg y < 100 kg sin diferencia clara alguna. Se encuentran disponibles datos limitados de pacientes ≤ 50 kg.

**Sexo:**

La exposición al fármaco en los estudios de prevención primaria de TEV fue de aproximadamente 1,4 a 1,5 veces (+ 40% a 50%) mayor en pacientes mujeres. En los pacientes con fibrilación auricular, las mujeres tuvieron un promedio de 1,3 veces (+ 30%) mayor de las concentraciones valle y post dosis. Este hallazgo no tuvo importancia clínica alguna.

**Origen étnico:**

La farmacocinética de Dabigatrán se estudió en voluntarios caucásicos y japoneses luego de dosis únicas y múltiples. Este no afectó la farmacocinética de Dabigatrán en forma clínicamente relevante. Se dispone de limitados datos farmacocinéticos en pacientes de raza negra que no sugieren diferencia relevante alguna.

#### Interacciones farmacocinéticas:

Los estudios de interacción in vitro no mostraron ninguna inhibición o inducción del citocromo P450. Esto se ha confirmado en estudios in vivo con voluntarios sanos, que no mostraron ninguna interacción entre el tratamiento con Dabigatrán etexilato y los siguientes fármacos: atorvastatina (CYP3A4) y diclofenac (CYP2C9).

Atorvastatina: Cuando Dabigatrán etexilato fue coadministrado con atorvastatina, un sustrato del CYP3A4, la exposición de atorvastatina, los metabolitos de atorvastatina y de Dabigatrán no se modificaron, indicando falta de interacción.

Diclofenac: Cuando Dabigatrán etexilato se administró conjuntamente con diclofenac, un sustrato del CYP2C9, la farmacocinética de ambas drogas permaneció sin cambios, indicando una falta de interacción entre Dabigatrán etexilato y diclofenac.

#### Interacciones con inhibidores /Inductores de la glicoproteína P ( P-gp)

El pro-fármaco Dabigatrán etexilato, pero no Dabigatrán, es un sustrato de la bomba transportadora de eflujo llamada glicoproteína P (P-gp). Por lo tanto, se investigaron las medicaciones concomitantes con inhibidores e inductores de este transportador:

#### Medicación conjunta con inhibidores de la P-gp

Amiodarona: Cuando se administró Dabigatrán etexilato con una única dosis oral de 600 mg de amiodarona, la extensión y el promedio de absorción de amiodarona y su metabolito DEA no se modificaron. El ABC y la C<sub>max</sub> de Dabigatrán se incrementaron por un factor de aproximadamente 1,6 y 1,5 veces (+ 60% y 50%), respectivamente. En el estudio de farmacocinética poblacional del estudio RE-LY, no se observó ningún cambio importante en los niveles valle de Dabigatrán en los pacientes que recibieron amiodarona (Ver Interacciones).

Dronedarona: La administración concomitante de Dabigatrán etexilato y dronedarona aumentó los valores totales del ABC<sub>0-∞</sub> y de la C<sub>max</sub> de Dabigatrán 2,4 y 2,3 veces (+ 138% y + 125%), respectivamente, tras dosis múltiples de 400 mg de dronedarona dos veces al día; y 2,1 y 1,9 veces (+ 114% y + 87%), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La vida media terminal y la depuración renal de Dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Con la administración de una dosis única y de dosis múltiples de dronedarona 2 horas después de recibir Dabigatrán etexilato, los valores del ABC<sub>0-∞</sub> de Dabigatrán aumentaron 1,3 y 1,6 veces, respectivamente.

Verapamilo: Cuando Dabigatrán etexilato se administró conjuntamente con verapamilo oral, la C<sub>max</sub> y el ABC de Dabigatrán aumentaron dependiendo del tiempo de administración y la formulación de verapamilo.

La mayor elevación de la exposición a Dabigatrán, se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo administrada una hora antes de la toma de Dabigatrán etexilato (aumento de la C<sub>max</sub> aproximadamente 2,8 veces (+ 180%) y del ABC aproximadamente 2,5 veces (+ 150%). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C<sub>max</sub> aproximadamente 1,9 veces (+ 90%) y el ABC aproximadamente 1,7 veces (+ 70%) o administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C<sub>max</sub> aproximadamente 1,6 veces (+ 60%) y el ABC aproximadamente 1,5 veces (+ 50%). Esto puede explicarse por la inducción de P-gp en los intestinos por el tratamiento crónico con verapamilo.

No se observaron interacciones significativas cuando se administró verapamilo 2 horas después de Dabigatrán etexilato (aumento de la C<sub>max</sub> aproximadamente 10% y el ABC aproximadamente 20%). Esto se explica por la absorción completa de Dabigatrán después de 2 horas (ver Posología y forma de administración).

No existen datos disponibles para la aplicación parenteral de verapamilo; basado en el mecanismo de la interacción, no se espera interacción significativa alguna.

En el estudio de farmacocinética poblacional del estudio RE-LV, no se produjo ningún cambio importante en los valores valle de Dabigatrán en los pacientes que recibieron verapamilo (ver Interacciones).

Ketoconazol: el ketoconazol aumentó los valores totales de ABC<sub>0-∞</sub> y C<sub>max</sub> de Dabigatrán 138 % y 135 %, respectivamente, después de una dosis única de 400 mg, y 153 % y 149 %, respectivamente, después de dosificación múltiple de 400 mg cada día. El tiempo pico, la vida media terminal, y el tiempo de residencia no fueron afectados por el ketoconazol.

Clarithromicina: cuando se administró claritromicina 500 mg dos veces al día junto con Dabigatrán etexilato no se observó interacción PK alguna clínicamente relevante (aumentó la C<sub>max</sub> aproximadamente 15 % y el ABC aproximadamente 19%).

Quinidina: la quinidina se administró en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1000 mg. Se administró Dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, y al 3° día con o sin quinidina. El ABC<sub>τ,ss</sub> y la C<sub>max,ss</sub> de Dabigatrán aumentaron un promedio de 1,5 veces (+53 % y 56 %) respectivamente con quinidina concomitante.

Ticagrelor: cuando una dosis única de 75 mg de Dabigatrán etexilato fue co-administrada simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el ABC y la C<sub>max</sub> de dabigatrán se incrementaron en 1.73 veces y 1.95 veces (+73% y +95%) respectivamente. Luego de múltiples dosis de ticagrelor 90 mg dos veces al día, el incremento de la exposición a Dabigatrán se redujo a 1.56 veces y 1.46 veces (+56% y +46%) para la C<sub>max</sub> y el ABC, respectivamente.

#### Medicación conjunta con sustratos de P-gp



**DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-**

Digoxina: cuando se administró Dabigatrán etexilato junto con digoxina, un sustrato de P-gp, no se observaron interacciones PK. Ni Dabigatrán, ni el pro-fármaco Dabigatrán etexilato, es un inhibidor de P-gp clínicamente significativo.

**Medicación conjunta con inductores de P-gp**

Rifampicina: la dosificación previa de prueba del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg al día durante 7 días disminuyó el pico total de Dabigatrán y la exposición total un 65.5 y 67 %, respectivamente. Se redujo el efecto inductor dando como resultado la exposición de Dabigatrán cerca de la referencia al día 7 después de suspender el tratamiento con rifampicina. No se observó aumento alguno de biodisponibilidad después de otros 7 días.

**Medicaciones conjuntas con inhibidores plaquetarios:**

Ácido acetilsalicílico (ASA): el efecto de la administración concomitante de Dabigatrán etexilato y el ácido acetilsalicílico sobre el riesgo de sangrados se estudió en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de Fase 11 en el que se aplicó una administración conjunta de ASA aleatorizada. Basado en análisis de regresión logística, la administración conjunta de ASA y Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces por día puede aumentar el riesgo de sangrado de 12 % a 18 % y 24% con 81 mg y 325 mg de ASA, respectivamente.

A partir de los datos reunidos del estudio RE-LV de Fase 111, se observó que la medicación conjunta de ASA o clopidogrel con Dabigatrán etexilato en dosis de 110 ó 150 mg dos veces al día puede aumentar el riesgo de un sangrado mayor. Sin embargo, el aumento de la tasa de eventos de sangrado por la medicación conjunta de ASA o clopidogrel también se observó con warfarina.

Se demostró que los AINEs administrados para analgesia perioperatoria de corto plazo no se asocian con el incremento del riesgo de sangrado cuando se administran conjuntamente con Dabigatrán etexilato.

Existe evidencia limitada con respecto al uso regular de medicamentos AINE con vida media menor a 12 horas durante el tratamiento con Dabigatrán etexilato y la misma no sugirió riesgo adicional de sangrado. Los AINEs incrementaron el riesgo de sangrado en el estudio RE-LV en todos los grupos de tratamiento.

Clopidogrel: en un estudio de Fase I con hombres jóvenes voluntarios sanos, la administración concomitante de Dabigatrán etexilato y clopidogrel dio por resultado no prolongar adicionalmente los tiempos de sangrado capilar (CBT) en comparación con la monoterapia de clopidogrel. Adicionalmente, el  $ABC_{T,ss}$  y la  $C_{max,ss}$  de Dabigatrán y las mediciones de coagulación del efecto de Dabigatrán, aPTT, TCE o TT (anti Fila), o la inhibición de agregación plaquetaria (IPA) como medición del efecto de clopidogrel, permanecieron sin cambios en comparación con el tratamiento combinado y los respectivos como monoterapia. Con una dosis de carga de 300 ó 600 mg de clopidogrel, el  $ABC_{T,ss}$  y la  $C_{max,ss}$  de Dabigatrán aumentaron por un factor de aproximadamente 1,3 a 1,4 (+30 y 40%) (ver en los párrafos anteriores la subsección referida al ASA).

Antiplaquetarios u otros anticoagulantes: El uso concomitante de Dabigatrán etexilato y antiplaquetarios u otros anticoagulantes puede aumentar el riesgo de sangrado (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Medicación conjunta con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:**

Los ISRS incrementaron el riesgo de sangrado en el estudio RE-LY en todos los grupos de tratamiento.

**Medicación conjunta con agentes elevadores del pH gástrico:**

Pantoprazol: cuando Dabigatrán etexilato se administró conjuntamente con pantoprazol, se observó una disminución del área bajo la curva de Dabigatrán de aproximadamente 30%. Pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones se administraron conjuntamente con Dabigatrán etexilato en ensayos clínicos y no se observó efecto alguno sobre el sangrado o la eficacia.

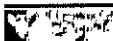
Ranitidina: la administración de ranitidina junto con Dabigatrán etexilato no tuvo ningún efecto significativo sobre la extensión de la absorción de Dabigatrán.

Los cambios en la exposición de Dabigatrán determinados por el análisis farmacocinético de la población causados por Inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y antiácidos no se consideraron clínicamente relevantes dado que la magnitud del efecto fue menor (disminución fraccional de biodisponibilidad no significativa para antiácidos y 14.6 % para IBPs). En el estudio de Fase III, RE-LY, la medicación conjunta con IBP no dio como resultado la disminución de los niveles valle y en promedio sólo se redujeron ligeramente las concentraciones post- dosis (- 11 %). En consecuencia, la medicación conjunta de IBP pareció no estar asociada a una incidencia más alta de ACV o, EES, especialmente en comparación con warfarina, y por lo tanto, la biodisponibilidad reducida por la administración conjunta de pantoprazol aparentemente no tuvo relevancia clínica.

**SOBREDOSIS**

Las dosis de Dabigatran 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 (ver secciones advertencia y precauciones especiales de empleo y propiedades farmacodinámicas). Una prueba de TTD calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TTD permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de Dabigatran (ver sección propiedades farmacodinámicas), también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. Diálisis.





DABIGATRAN ETEXILATO 75MG-110MG-150MG -CAPSULAS  
-PROYECTO DE PROSPECTO-

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con Dabigatran Etexilato. No existe ningún antídoto específico para Dabigatran. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el Dabigatran 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 agentes en revertir el efecto anticoagulante de Dabigatran, 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 agentes 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.

Dado que la unión a proteínas es baja, el Dabigatran es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "Dr. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

**Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Mantener a temperaturas menores a 30 °C.

**"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**Presentaciones:**

- ARI 133 75 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas  
Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (UHE).
- ARI 133 110 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas  
Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (UHE).
- ARI 133 150 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas  
Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (UHE).

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica.***

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**  
Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.  
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.  
O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón  
Pcia. de Buenos Aires.



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

Fecha de última revisión: .....



**DIÁZ DE LIAÑO María Cristina**  
**DIRECTORA TECNICA**  
**QUIMICA ARISTON SAIC**  
**30501257954**



Página 1 de 1

**DABIGATRAN ETEXILATO 75 MG –CAPSULAS  
-ENVASE PRIMARIO-**

---

**ARI 133 75 mg**

**Dabigatran 75 mg**

**Cápsulas**

**Lote N° ..... Vencimiento: .....**



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



**DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina**  
**DIRECTORA TECNICA**  
**QUIMICA ARISTON SAIC**  
**30501257954**

Página 1 de 1





Página 1 de 1

**DABIGATRAN ETEXILATO 110 MG –CAPSULAS  
-ENVASE PRIMARIO-**

**ARI 133 110 mg  
Dabigatran 110 mg  
Cápsulas  
Lote N ° ..... Vencimiento: .....**



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



**DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina  
DIRECTORA TECNICA  
QUIMICA ARISTON SAIC  
30501257954**

Página 1 de 1



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



Página 1 de 1

**DABIGATRAN ETEXILATO 150 MG CAPSULAS  
-ENVASE PRIMARIO-**

<p><b>ARI 133 150 mg</b> <b>Dabigatran 150 mg</b> <b>Cápsulas</b> <b>Lote N ° ..... Vencimiento: .....</b></p>
--

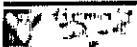


LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



**DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina**  
**DIRECTORA TECNICA**  
**QUIMICA ARISTON SAIC**  
**30501257954**

Página 1 de 1



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

*Proyecto de rótulos:*

**ARI 133  
DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg  
CÁPSULAS**

*Venta bajo receta*

*Industria Argentina*

**Contenido:** 10 cápsulas

**Composición:**

Cada cápsula de 75 mg contiene  
Dabigatran Etxilato Mesilato 86.5 mg (equivalente a 75.0mg de Dabigatran Etxilato); Acido Tartárico 88.5 mg; Goma Acacia... CSP 4.4 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5 CPS 2.2 mg; Talco 17.0 mg; Hidroxipropilcelulosa CSP 17.3 mg; Dimeticona CSP 0.04 mg; Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina (Dy C N° 10 Laca Aluminica) (CI 47005) 0,019 mg; Colorante amarillo anaranjado (CI 14270) 0,018 mg; Colorante Rojo Allura FD&C N° 40 (CI 16035) 0,04 mg; Dióxido de Titanio 0,042 mg; Gelatina 47,88 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Ver prospecto adjunto.

**POSOLOGIA:** ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

N° de lote:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Forma de conservación:** Conservar a temperatura no mayor de 30° C, en su envase natural para protegerlo de la humedad.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**  
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.  
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.  
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas.

*Proyecto de rótulos:*

**ARI 133  
DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg  
CÁPSULAS**

*Venta bajo receta*

*Industria Argentina*

**Contenido: 500 cápsulas. (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)**

**Composición:**

Cada cápsula de 75 mg contiene  
Dabigatran Etexilato Mesilato 86.5 mg (equivalente a 75.0 mg de Dabigatran Etexilato); Acido Tartárico 88.5 mg; Goma Acacia...CSP 4.4 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5 CPS 2.2 mg; Talco 17.0 mg; Hidroxipropilcelulosa CSP 17.3 mg; Dimeticona CSP 0.04 mg;  
Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina (Dy C N° 10 Laca Aluminica) (CI 47005) 0,019 mg; Colorante amarillo anaranjado (CI 14270) 0,018 mg; Colorante Rojo Allura FD&C N° 40 (CI 16035) 0,04 mg; Dióxido de Titanio 0,042 mg; Gelatina 47,88 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Ver prospecto adjunto.

**POSOLOGIA:** ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

N° de lote:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Forma de conservación:** Conservar a temperatura no mayor de 30° C, en su envase natural para protegerlo de la humedad.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**  
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.  
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón  
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Far



**COSPÉZ Rogelio Fernando**  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 cápsulas.



**DÍAZ DE LIAÑO María Cristina**  
**DIRECTORA TÉCNICA**  
**QUIMICA ARISTON SAIC**  
**30501257954**

*Proyecto de rótulos:*

**ARI 133  
DABIGATRAN ETEXILATO 110 mg  
CAPSULAS**

*Venta bajo receta*

*Industria Argentina*

**Contenido:** 10 cápsulas

**Composición:**

Cada cápsula de 110 mg contiene Dabigatran Etxilato Mesilato 126.88 mg (equivale a 110.0mg de Dabigatran Etxilato); Acido Tartárico 129.8 mg; Goma Acacia 6.5 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 3.2 mg; Talco 25.0 mg; Hidroxipropilcelulosa 25.4 mg; Dimeticona 0.06 mg; Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N ° 10 Laca Aluminica)( CI 47005) csp 0,07 mg; Colorante Amarillo Ocaso (CI 15985) 0,003 mg; Colorante Azul brillante ( CI 42090 )0,06 mg; Dióxido de Titanio 0,06 mg; Gelatina 62,8 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Ver prospecto adjunto.

**POSOLOGIA:** ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

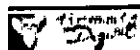
**Forma de conservación:** Conservar a temperatura no mayor de 30° C, en su envase natural para protegerlo de la humedad.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**  
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.  
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.  
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas

*Proyecto de rótulos:*





**ARI 133**  
**DABIGATRAN ETEXILATO 110 mg**  
**CAPSULAS**

*Venta bajo receta*

*Industria Argentina*

**Contenido:** 500 cápsulas. (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

**Composición:**

Cada cápsula de 110 mg contiene Dabigatran Etexilato Mesilato 126.88 mg (equivale a 110.0mg de Dabigatran Etexilato); Acido Tartárico 129.8 mg; Goma Acacia 6.5 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 3.2 mg; Talco 25.0 mg; Hidroxipropilcelulosa 25.4 mg; Dimeticona 0.06 mg; Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N ° 10 Laca Alumínica)( CI 47005) csp 0,07 mg; Colorante Amarillo Ocaso (CI 15985) 0,003 mg; Colorante Azul brillante ( CI 42090 )0,06 mg; Dióxido de Titanio 0,06 mg; Gelatina 62,8 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Ver prospecto adjunto.

**POSOLOGIA:** ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Forma de conservación:** Conservar a temperatura no mayor de 30° C, en su envase natural para protegerlo de la humedad.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**  
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón. Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farn



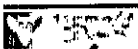
LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 cápsula



**DÍAZ DE LIAÑO María Cristina**  
**DIRECTORA TÉCNICA**  
**QUIMICA ARISTON SAIC**  
**30501257954**

Página 2 de 2



*Proyecto de rótulos:*

**ARI 133  
DABIGATRAN ETEXILATO 150 mg  
CAPSULAS**

*Venta bajo receta*

*Industria Argentina*

**Contenido:** 10 cápsulas

**Composición:**

Cada cápsula de 150 mg contiene Dabigatran Etxilato Mesilato 173 mg (equivale a 150.0mg de Dabigatran Etxilato); Acido Tartárico 177.0 mg; Goma Acacia 8.8 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 4.4 mg; Talco 34.0 mg; Hidroxipropilcelulosa 34.6 mg; Dimeticona 0.08 mg; Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N° 10 Laca Aluminica)( CI 47005) csp 0,06 mg; Colorante FD 6 C Rojo 05 (CI 14720) 0,055 mg; Colorante Rojo Allura FD6C N° 40 ( CI 16035 ) 0,123 mg; Dióxido de Titanio 0,03 mg; Gelatina 72,73 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Ver prospecto adjunto.

**POSOLOGIA:** ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

N° de lote:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Forma de conservación:** Conservar a temperatura no mayor de 30° C, en su envase natural para protegerlo de la humedad.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**  
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.  
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.  
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 20, 30, 40, 50, 60 y 90 cápsulas.

*Proyecto de rótulos:*



**ARI 133**  
**DABIGATRAN ETEXILATO 150 mg**  
**CAPSULAS**

*Venta bajo receta*

*Industria Argentina*

**Contenido:** 500 cápsulas. (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

**Composición:**

Cada cápsula de 150 mg contiene Dabigatran Etexilato Mesilato 173 mg (equivalente a 150.0mg de Dabigatran Etexilato); Acido Tartárico 177.0 mg; Goma Acacia 8.8 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 4.4 mg; Talco 34.0 mg; Hidroxipropilcelulosa 34.6 mg; Dimeticona 0.08 mg; Cápsula: Colorante amarillo de Quinolina ( Dy C N° 10 Laca Aluminica) ( CI 47005) csp 0,06 mg; Colorante FD 6 C Rojo 05 (CI 14720) 0,055 mg; Colorante Rojo Allura FD6C N° 40 ( CI 16035 ) 0,123 mg; Dióxido de Titanio 0,03 mg; Gelatina 72,73 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Ver prospecto adjunto.

**POSOLOGIA:** ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

N° de lote:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Forma de conservación:** Conservar a temperatura no mayor de 30° C, en su envase natural para protegerlo de la humedad.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**  
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.  
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.  
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica



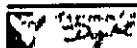
LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 cápsula



**DÍAZ DE LIAÑO María Cristina**  
**DIRECTORA TÉCNICA**  
**QUIMICA ARISTON SAIC**  
**30501257954**

Página 2 de 2



1 de julio de 2015

**DISPOSICIÓN N° 5045**

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

**CERTIFICADO N° 57731**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000048-13-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg - CAPSULA DURA	635613
DABIGATRAN ETEXILATO 110 mg - CAPSULA DURA	635626
DABIGATRAN ETEXILATO 150 mg - CAPSULA DURA	635639

1

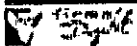
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 2191

INAL  
Estados Unidos 25

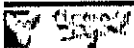
Edificio Central  
Av. de Mayo 669

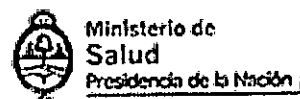


El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



BARLARO Claudia Alicia  
Bioquímica  
Dirección de Gestión de  
Información Técnica  
A.N.M.A.T.





Buenos Aires, 29 DE JUNIO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 5045

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57731

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: QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

N° de Legajo de la empresa: 6283

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ARI 133

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO

Concentración: 110 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

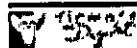
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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



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

DABIGATRAN ETEXILATO 110 mg

**Excipiente (s)**

ACIDO TARTARICO 129,8 mg PELLETS  
GOMA ACACIA 6,5 mg PELLETS  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 5 3,2 mg PELLETS  
TALCO 25 mg PELLETS  
HIDROXIPROPILCELULOSA 25,4 mg PELLETS  
DIMETICONA 0,06 mg PELLETS  
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10 LACA LUMINICA)(CI 47005) CSP 0,07 mg CÁPSULA  
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,003 mg CÁPSULA  
COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,06 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 0,06 mg CÁPSULA  
GELATINA 62,8 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: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN X 10:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,1 BLISTER X10 CAP.

PRESENTACIÓN X 20:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,2 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 30:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,3 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 40:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,4 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 50:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO 5 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 60:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,6 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 90:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,9 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 500:1 CAJA, 50 PROSPECTOS,50 BLISTERS X10 CAP.

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



PRESENTACIÓN X 1000:1 CAJA, 100 PROSPECTOS, 100 BLISTERS X10

Presentaciones: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

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 de eventos tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

### 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
VICROFER SRL	6705/97	SANTA ROSA 3676	SAN FERNANDO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

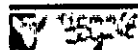
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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







**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO, MORON	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO, MORON	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ARI 133

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO

Concentración: 150 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 150 mg

**Excipiente (s)**

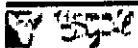
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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





DIOXIDO DE TITANIO 0,03 mg CÁPSULA  
GELATINA 72,73 mg CÁPSULA  
TALCO 34 mg PELLETS  
ACIDO TARTARICO 177 mg PELLETS  
GOMA ACACIA 8,8 mg PELLETS  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA S 4,4 mg PELLETS  
HIDROXIPROPILCELULOSA 34,6 mg PELLETS  
DIMETICONA 0,08 mg PELLETS  
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10) (CI 47005) 0,06 mg CÁPSULA  
COLORANTE FD&C ROJO 05(CI 14720) 0,055 mg CÁPSULA  
COLORANTE ROJO ALLURA FD&C N° 40 (CI 16035) 0,123 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: BLISTERS CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN X 10:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,1 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 20:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,2 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 30:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,3 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 40:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,4 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 50:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO 5 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 60:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,6 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 90:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,9 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 500:1 CAJA, 50 PROSPECTOS,50 BLISTERS X10 CAP

PRESENTACIÓN X 1000:1 CAJA, 100 PROSPECTOS,100 BLISTERS X10 CAP.

Presentaciones: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

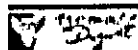
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

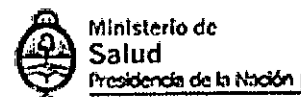
Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 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: CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

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 de eventos tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

### 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
VICROFER SRL	6705/97	SANTA ROSA 3676	SAN FERNANDO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

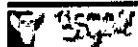
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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





QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO, MORON	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------	---------	--------------------------------------	---	---------------------

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO, MORON	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ARI 133

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO

Concentración: 75 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg

<b>Excipiente (s)</b>
ACIDO TARTARICO 88,5 mg PELLETS GOMA ACACIA CSP 4,4 mg PELLETS HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 5 CSP 2,2 mg PELLETS TALCO 17 mg PELLETS HIDROXIPROPILCELULOSA CSP 17,3 mg PELLETS DIMETICONA CSP 0,04 mg PELLETS COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10 LACA LUMINICA)(CI 47005) 0,019 mg CÁPSULA COLORANTE AMARILLO ANARANJADO (CI 14270) 0,018 mg CÁPSULA COLORANTE ROJO ALLURA FD&C N° 40 (CI 16035) 0,04 mg CÁPSULA DIOXIDO DE TITANIO 0,042 mg CÁPSULA GELATINA 47,88 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

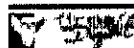
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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





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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN X 10:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,1 BLISTER X10 CAP.

PRESENTACIÓN X 20:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,2 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 30:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,3 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 40:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,4 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 50:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO 5 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 60:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,6 BLISTERX10 CAP.

PRESENTACIÓN X 90:1 ESTUCHE,1 PROSPECTO,9 BLISTER X10 CAP.

PRESENTACION X 500: 1 CAJA, 50 PROSPECTOS, 50 BLISTERS X 10 CAP.

PRESENTACION X 1000: 1 CAJA, 100 PROSPECTOS, 100 BLISTERS X 10 CAP.

Presentaciones: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. Prevención del accidente cerebro vascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

### 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
VICROFER SRL	6705/97	SANTA ROSA 3676	SAN FERNANDO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUÍMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO, MORON	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

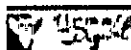
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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





QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO, MORON	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------------	---------	---	---	------------------------

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000048-13-9



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

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

