



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-7080-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 30 de Agosto de 2019

**Referencia:** 1-0047-2000-000346-17-9

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000346-17-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la

especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BIGATRAN 110 - BIGATRAN 150 - BIGATRAN 75 y nombre/s genérico/s DABIGATRAN ETEXILATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BALIARDA S.A. .

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION05.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION06.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 23/11/2017 15:50:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 23/11/2017 15:50:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 23/11/2017 15:50:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- 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 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- 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.

1-0047-2000-000346-17-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.08.30 10:12:02 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117554  
Date: 2019.08.30 10:12:04 -05'00'



Proyecto  
Información para el Paciente  
**BIGATRAN 75 / 110 / 150**  
Cápsulas  
**DABIGATRÁN ETEXILATO 75 / 110 / 150 mg**

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

**¿Qué contiene BIGATRAN?**

Contiene *dabigatrán etexilato*, una sustancia que pertenece a una clase de medicamentos denominados antitrombóticos. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la generación de coágulos de sangre por lo que previene su formación.

**¿En qué pacientes está indicado el uso de BIGATRAN?**

BIGATRAN está indicado para:

**Prevención de:**

- Trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor (como reemplazo total de rodilla o cadera).
- Accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular (un tipo de arritmia cardíaca).
- TVP y/o embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.

**Tratamiento de:**

- TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada.

**¿En qué casos no debo tomar BIGATRAN?**

No debe tomarlo si usted:

- Sufre alergia a dabigatrán o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Tiene su función renal muy reducida.
- Presenta tendencia al sangrado (esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos).
- Padece o ha padecido (en los últimos 6 meses) lesiones que aumenten el riesgo de sangrado (como ACV).
- Se encuentra bajo tratamiento con ketoconazol (vía oral).
- Ha sido sometido a una cirugía de reemplazo de una válvula del corazón.
- Tiene su función hepática severamente reducida o padece alguna enfermedad grave en el hígado.



No debe ser administrado en menores de 18 años.

**¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?**

Sí, usted debe informarle cualquier problema de salud, especialmente si:

- Padece una enfermedad hepática asociada a cambios en los análisis de sangre. El uso de dabigatrán no se recomienda en este caso.

- Presenta un riesgo aumentado de hemorragia, como puede ocurrir en las siguientes situaciones:

- se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes,
- ha sufrido una lesión severa (una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico),
- está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (como antiagregantes, analgésicos, antifebriles y/o antiinflamatorios),
- padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).

- Tiene el funcionamiento de los riñones deteriorado o sufre deshidratación (cuyos síntomas incluyen sensación de sed, eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro).

- Pesa menos de 50 kg.

- Tiene 75 años de edad o más.

-Ha sufrido un ataque al corazón.

**Tenga especial cuidado con el uso de dabigatrán:**

-Si tiene una cirugía programada o procedimiento invasivo, o ha sido sometido a una cirugía recientemente: Si requiere un procedimiento invasivo o una cirugía, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con dabigatrán al menos 24 horas antes. Dicha interrupción debe ser guiada y supervisada por su médico. Asimismo, en aquellos pacientes con mayor riesgo hemorrágico, o en cirugías mayores, se sugiere considerar la suspensión del producto de 2-4 días antes de la intervención.

El médico tratante le indicará cómo y cuándo retomar el tratamiento con dabigatrán

- Una intervención quirúrgica requiere la colocación de un catéter o una inyección en la columna (para anestesia epidural o espinal o para la reducción del dolor): es muy importante que tome dabigatrán exactamente de la forma en la que le haya indicado su médico para este procedimiento.

Informe a su médico inmediatamente si presenta entumecimiento o debilidad en las piernas, o problemas intestinales o en la vejiga después del final de la anestesia.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?**

Antes de comenzar a tomar BIGATRAN, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle si está amamantando.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?**

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que dabigatrán, puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción



del producto. En especial infórmele si está bajo tratamiento con: heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux, desirudina, warfarina, rivaroxabán, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano, sulfpirazona, clopidogrel, aspirina, antiinflamatorios no esteroides (como ibuprofeno, naproxeno), dronedarona, amiodarona, quinidina, verapamilo, ketoconazol, claritromicina, rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína, venlafaxina, sertralina, escitalopram.

**¿Qué dosis debo tomar de BIGATRAN y por cuánto tiempo?**

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

La dosis y duración del tratamiento será establecida por el médico, en función del tipo y gravedad de su afección.

Como dosis orientativas, se recomienda:

**Prevención de:**

- **TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor:** la dosis recomendada es de 220 mg, administrados como 2 cápsulas de 110 mg, una vez al día.

*Prevención del TVP luego de una cirugía de reemplazo de rodilla:* el tratamiento deberá iniciarse con una dosis de 110 mg, 1-4 hs luego de la cirugía, y continuarse con la dosis recomendada durante 10 días.

*Prevención del TVP luego de una cirugía de reemplazo de cadera:* el tratamiento deberá iniciarse con una dosis de 110 mg, 1-4 hs luego de la cirugía, y continuarse con la dosis recomendada durante 28-35 días.

- **ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:** la dosis diaria recomendada es de 300 mg, administrados como 1 cápsula de 150 mg, dos veces al día.

- **TVP y/o EP recurrente y la muerte relacionada:** la dosis diaria recomendada es de 300 mg, administrados como 1 cápsula de 150 mg, dos veces al día.

**Tratamiento de:**

- **TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:** la dosis diaria recomendada es de 300 mg, administrados como 1 cápsula de 150 mg, dos veces al día, luego de por lo menos 5 días de tratamiento con un anticoagulante parenteral.

Si usted padece fibrilación auricular y se le debe practicar una cardioversión (procedimiento para restablecer su latido cardíaco normal), pueden continuar el tratamiento con dabigatrán tal como su médico se lo ha indicado.

**¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de BIGATRAN?**

Sí, si usted padece insuficiencia renal, su médico le indicará una dosis menor.

**¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de BIGATRAN?**

Sí, es posible que su médico le modifique la dosis.

**¿Cómo debo tomar BIGATRAN?**

Las cápsulas deben tomarse con o sin alimentos, enteras, sin moler o masticar y, con suficiente cantidad de agua.

En caso de presentar molestias gastrointestinales, se recomienda tomar las cápsulas con la comida principal y/o con medicamentos como omeprazol.



En ningún caso deberá abrir las cápsulas e ingerir únicamente su contenido.

**¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con BIGATRAN?**

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de BIGATRAN?**

Si usted olvidó tomar una dosis, su médico le indicará cómo proceder de manera segura.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis de BIGATRAN mayor a la indicada por mi médico?**

Si toma más de la cantidad indicada, consulte inmediatamente a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE 4962-2247/6666).

**¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con BIGATRAN?**

Como todos los medicamentos, BIGATRAN puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Dado que dabigatrán actúa sobre la coagulación sanguínea, las reacciones adversas más comúnmente reportadas se relacionan con signos de sangrado.

Se han observado: disminución del número de glóbulos rojos en sangre, hemorragias de distinta índole (como intracraneal, nasal, en el esófago, estómago o intestino, en genitales, del tracto urinario, de hemorroides, en el recto, en las articulaciones, debajo de la piel), sangrado tras una lesión, sangrado luego de una operación, formación de hematomas (moretones), hemoptosis (tos con sangre), supuración de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica), supuración de pequeñas cantidades de líquido de una incisión hecha para un procedimiento quirúrgico, sangrado en el lugar de una incisión quirúrgica, 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 pruebas de laboratorio, presencia de sangre en orina en pruebas de laboratorio.

Asimismo se han observado, reacciones alérgicas, picazón intensa, erupciones en la piel, urticaria, broncoespasmo, angioedema (hinchazón de cara, ojos, labios o lengua), dolor abdominal, diarrea, malestar estomacal, náuseas, úlcera gastrointestinal, vómitos, disfagia (dificultad para tragar), reflujo gastroesofágico, alteración en las pruebas de la función hepática.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

**¿Cómo debo conservar BIGATRAN?**

Debe conservarse a una temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz y de la humedad.

No utilice BIGATRAN después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

**INFORMACIÓN ADICIONAL**

Cada cápsula de *BIGATRAN 75* contiene: dabigatrán etexilato 75,0 mg (como mesilato). Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, talco (composición de la cápsula: dióxido de titanio, gelatina, agua).



BALIARDA S.A.

Cada cápsula de *BIGATRAN 110* contiene: dabigatrán etexilato 110,0 mg (como mesilato). Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, talco (composición de la cápsula: dióxido de titanio, gelatina, agua).

Cada cápsula de *BIGATRAN 150* contiene: dabigatrán etexilato 150,0 mg (como mesilato). Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, talco (composición de la cápsula: dióxido de titanio, gelatina, agua).

**Contenido del envase**

Envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas.

Cápsulas con tapa y cuerpo blancos, conteniendo polvo blanco.

*Si neçesitarà mayor informaci3n sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrà consultar el prospecto de BIGATRAN en la pàgina web de Baliarda: [www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)*

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que està en la pàgina web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Tècnico: Alejandro Herrmann, Farmacèutico.

Baliarda S.A.

Elaboraci3n: Saavedra 1260/62 – Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

Acondicionamiento primario y secundario: Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

Última revisi3n: .../.../...



BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA  
CUIT 30521092501  
Presidencia



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





Proyecto de Prospecto

**BIGATRAN 75 / 110 / 150**

Cápsulas

**DABIGATRÁN ETEXILATO 75 / 110 / 150 mg**

Industria Argentina

Expendio bajo receta

### **FÓRMULA**

Cada cápsula de *BIGATRAN 75* contiene: dabigatrán etexilato 75,0 mg (como mesilato). Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, talco, c.s.p. 1 cápsula.

(composición de la cápsula: dióxido de titanio, gelatina, agua).

Cada cápsula de *BIGATRAN 110* contiene: dabigatrán etexilato 110,0 mg (como mesilato). Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, talco, c.s.p. 1 cápsula.

(composición de la cápsula: dióxido de titanio, gelatina, agua).

Cada cápsula de *BIGATRAN 150* contiene: dabigatrán etexilato 150,0 mg (como mesilato). Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, talco, c.s.p. 1 cápsula.

(composición de la cápsula: dióxido de titanio, gelatina, agua).

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antitrombótico. Inhibidor directo de trombina (Código ATC: B01AE07).

### **INDICACIONES**

#### **Prevención de:**

- Trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor.
- Accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular.
- TVP y/o embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.

#### **Tratamiento de:**

- TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

#### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Dabigatrán etexilato es una molécula pequeña que no posee actividad farmacológica intrínseca. Funciona como un profármaco que se convierte en su forma activa por acción de esterasas plasmáticas y hepáticas, que lo hidrolizan a dabigatrán. Este último, es un inhibidor potente, directo, competitivo y reversible de trombina. Dado que la trombina (una serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición, mediada por dabigatrán, impide la formación de trombos. Asimismo, dabigatrán actúa sobre la trombina libre, unida a fibrina e impide la agregación plaquetaria inducida por trombina.

#### **FARMACODINAMIA**



La actividad antitrombótica y anticoagulante de dabigatrán, dependen directamente de su concentración en plasma. Dabigatrán prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), el tiempo de coagulación ecarina (TCE) y el tiempo de trombina (TT).

El tiempo de trombina (TT) calibrada, y cuantitativa, permite estimar la concentración plasmática de dabigatrán. Cuando el TT se encuentre cercano al límite inferior de cuantificación, o por debajo de éste, se deben realizar ensayos adicionales, TCE ó TTPa.

El TCE proporciona una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de trombina (como dabigatrán).

El ensayo de TTPa, es ampliamente utilizado, y es un indicador aproximado de la intensidad de anticoagulación alcanzada por dabigatrán. Sin embargo, debido a su baja sensibilidad, no es un ensayo adecuado para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones elevadas de la droga. No obstante, un valor alto de TTPa indica que el paciente esta anticoagulado.

En líneas generales, estas pruebas son relativamente insensibles a la actividad de dabigatrán y no son adecuadas por sí mismas para la medición de la actividad anticoagulante. No obstante, en pacientes con sangrado activo, el TTPa puede ayudar a evaluar el riesgo hemorrágico del paciente.

#### FARMACOCINÉTICA

Tras la administración oral, dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas, constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral fue del 6,5 %, aproximadamente. Tras la administración oral en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la  $C_{max}$  entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores a la administración.

*Absorción:* en voluntarios sanos, dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas luego de 0,5-2 horas de su administración por vía oral.

En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria de dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, con un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el período postoperatorio, debido a factores influyentes (como anestesia, paresia gastrointestinal y efectos quirúrgicos). En un estudio adicional, se demostró que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día que se realiza la cirugía. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

Su biodisponibilidad absoluta es baja (aproximadamente 6,5%), independientemente de las condiciones de ayuno/alimentación. Si bien la ingesta concomitante con alimentos no afecta la biodisponibilidad del fármaco, se incrementa en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. Asimismo, la pérdida de integridad de la cápsula puede aumentar la biodisponibilidad oral en un



75% o en un 37%, en una dosis única o en el estado estacionario, respectivamente, en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento HPMC de la cápsula. Por lo tanto, la integridad de las cápsulas debe preservarse para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato.

La  $C_{max}$  y el ABC fueron proporcionales a la dosis.

**Distribución:** la unión a proteínas plasmáticas es baja, aproximadamente un 34-35%, independientemente de la concentración del fármaco. El volumen de distribución de 60-70 litros superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución moderada de dabigatrán en los tejidos.

**Metabolismo y eliminación:** luego de la administración de una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radioactivamente en varones sanos, dabigatrán se elimina principalmente por la orina (85%). La eliminación por vía fecal constituye el 6% de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total oscila entre el 88-94% de la dosis a las 168 horas de la administración.

Dabigatrán se conjuga y forma acilglucuronidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronido y cada uno constituye menos del 10% de dabigatrán total en plasma. Empleando métodos analíticos de alta sensibilidad, sólo se pudieron detectar pequeñas cantidades de otros metabolitos. Dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una reducción biexponencial con una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no depende de la dosis, y se alarga si la función renal se encuentra afectada (véase Poblaciones especiales – Insuficiencia renal).

#### **Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal:** estudios clínicos han demostrado que en pacientes con insuficiencia renal moderada ( $Cl_{Cr}$  de 30-50 ml/min) y severa ( $Cl_{Cr}$  de 10-30 ml/min), la exposición (ABC) a dabigatrán aumenta 2-3 y 6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Asimismo, el  $t_{1/2}$  en pacientes con insuficiencia renal severa se duplica (aproximadamente 2 veces más prolongado).

Semivida ( $t_{1/2}$ ) de dabigatrán en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal:

Tasa de filtración glomerular (ml/min)	$t_{1/2}$ (horas)
$\geq 80$	13,4
$\geq 50 - < 80$	15,3
$\geq 30 - < 50$	18,4
$\leq 30$	27,2

El clearance de dabigatrán se estudió mediante hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 ml/min durante 4 horas y un flujo sanguíneo de 200 ml/min o 350-390 ml/min. Esto resultó en una eliminación del 50% y del 60 % de las concentraciones de dabigatrán libre y total, respectivamente. La cantidad de sustancia eliminada



mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo sanguíneo de 300 ml/min. La actividad anticoagulante de dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación PK/PD no se vio afectada por el procedimiento.

- *Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:* en un estudio, se observó que el promedio del  $Cl_{Cr}$  fue de 68,4 ml/min. Casi la mitad (45,8%) de los pacientes presentó un valor de  $Cl_{Cr} > 50 - < 80$  ml/min. Los pacientes con insuficiencia renal moderada presentaron en promedio concentraciones plasmáticas de dabigatrán 2,29 veces y 1,81 veces mayores, antes y después de la administración, respectivamente en comparación con pacientes con función renal normal.

- *Tratamiento de TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:* en un estudio, se observó que el promedio del  $Cl_{Cr}$  fue de 100,3 ml/min. El 21,7% de los pacientes tenía insuficiencia renal leve y el 4,5% de los pacientes tenía insuficiencia renal moderada. Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada presentaron en promedio concentraciones plasmáticas mínimas en el estado estacionario de dabigatrán, 1,8 veces y 3,6 veces mayores, respectivamente en comparación con pacientes con función renal normal. Valores similares para el  $Cl_{Cr}$  se observaron en otro estudio.

- *Prevención de la TVP y/o la EP recurrente y la muerte relacionada:* en dos estudios, se observó que el promedio del  $Cl_{Cr}$  fue de 99,0 ml/min y 99,7 ml/min, respectivamente. El 22,9% y el 22,5% de los pacientes presentó valores de  $Cl_{Cr} > 50 - < 80$  ml/min. El 4,1% y el 4,8% presentó valores de  $Cl_{Cr}$  de 30-50 ml/min.

*Insuficiencia hepática:* no se han observado cambios en la farmacocinética de dabigatrán en 12 individuos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles.

*Pacientes de edad avanzada:* estudios farmacocinéticos han mostrado aumentos del ABC (40-60%) y la  $C_{max}$  (más del 25%) en pacientes de edad avanzada, en comparación con adultos jóvenes.

El  $ABC_{T,SS}$  y la  $C_{max,SS}$  en hombres y mujeres mayores de 65 años, fue aproximadamente 1,9 y 1,6 más alto, respectivamente, para mujeres mayores en comparación con mujeres jóvenes. En hombres mayores fue 2,2 y 2,0 más alto, respectivamente, que en hombres de 18-40 años.

En un estudio se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición a dabigatrán, con una concentración plasmática mínima un 31% superior en pacientes mayores de 75 años y una concentración plasmática mínima un 22% menor en pacientes menores de 65 años, en comparación con sujetos entre 65 y 75 años.

Dichos hallazgos se asocian a la reducción natural de la función renal en pacientes mayores de 65 años.

*Peso corporal:* los pacientes con peso corporal superior a 100 kg mostraron concentraciones plasmáticas mínimas de dabigatrán un 20% inferior en comparación con pacientes con peso corporal entre 50-100 kg. Los datos clínicos disponibles en pacientes con peso menor o igual a 50 kg son limitados.

#### *Género:*

En estudios en los que se administró dabigatrán para la prevención primaria de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, la exposición a dabigatrán resultó aproximadamente un 40-50% mayor en mujeres. En estudios en los que se administró dabigatrán para la prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, revelaron concentraciones plasmáticas mínima y post-dosificación, 1,3 veces superiores en mujeres.



Sin embargo, ambos hallazgos carecieron de relevancia clínica.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán se deberá evaluar la función renal mediante el clearance de creatinina ( $Cl_{cr}$ ) para cada paciente en particular. Asimismo, se deberá evaluar la función renal durante el tratamiento, especialmente cuando se sospeche de una disminución de la misma (véase PRECAUCIONES).

#### **Prevención**

*- TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor:*

La dosis recomendada es de 220 mg, administrados como 2 cápsulas de 110 mg, una vez al día.

*Prevención del TVP luego de una cirugía de reemplazo de rodilla:* el tratamiento deberá iniciarse con una dosis de 110 mg, 1-4 horas luego de la cirugía y continuarse con la dosis recomendada durante 10.

*Prevención del TVP luego de una cirugía de reemplazo de cadera:* el tratamiento deberá iniciarse con una dosis de 110 mg, 1-4 horas luego de la cirugía y continuarse con la dosis recomendada durante 28-35 días.

En ambos casos, si la hemostasia no es la adecuada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no comienza el día de la cirugía, se comenzará directamente con una dosis de 220 mg, administrados como 2 cápsulas de 110 mg, una vez al día.

*- ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:*

La dosis diaria recomendada es de 300 mg, administrados como 1 cápsula de 150 mg, dos veces al día. El tratamiento debe continuarse largo plazo.

*- TVP y/o EP recurrente y la muerte relacionada:*

La dosis diaria recomendada es de 300 mg, administrados como 1 cápsula de 150 mg, dos veces al día. El tratamiento podrá continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada paciente en particular.

#### **Tratamiento**

*- TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:*

La dosis diaria recomendada es de 300 mg, administrados como 1 cápsula de 150 mg, dos veces al día, luego de por lo menos 5 días de tratamiento con un anticoagulante parenteral. El tratamiento deberá continuarse, por un período de hasta 6 meses.

#### **Situaciones posológicas particulares:**

***Empleo concomitante de inhibidores leves a moderados de la glicoproteína P (gp-P), como amiodarona, quinidina o verapamilo:***

*- Prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor:* la dosis debe reducirse a 150 mg, administrados como 2 cápsulas de 75 mg, una vez al día.

Pacientes tratados con dabigatrán, que hayan sido sometidos a cirugía ortopédica mayor, deben evitar comenzar un tratamiento con verapamilo. Asimismo, deberá evitarse el inicio del tratamiento concomitante con dabigatrán y verapamilo.

*- Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:* no será necesario realizar un ajuste de dosis cuando se combine dabigatrán con amiodarona, quinidina o verapamilo. Sin embargo, para minimizar el riesgo potencial de interacciones, se



recomienda administrar dabigatrán por lo menos 2 horas antes de la toma de verapamilo. Asimismo, se recomienda realizar un monitoreo estrecho de estos pacientes.

- *Prevención de TVP y/o EP recurrente y la muerte relacionada:* no será necesario realizar un ajuste de dosis cuando se combine dabigatrán con amiodarona, quinidina o verapamilo.

- *Tratamiento de TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:* no será necesario realizar un ajuste de dosis cuando se combine dabigatrán con amiodarona, quinidina o verapamilo.

***Pacientes con riesgo de sangrado:***

Los factores que pueden incrementar el riesgo de sangrado incluyen, pacientes mayores de 75 años, insuficiencia renal moderada, tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la gp-P, tratamiento concomitante con antiplaquetarios, sangrado gastrointestinal previo. Si el paciente presenta uno o más factores, se puede considerar una dosis distinta, que quedará sujeta a criterio médico.

- *Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:* en pacientes que presenten uno o varios factores de riesgo se debe considerar una dosis diaria reducida de 220 mg administrados como 1 cápsulas de 110 mg, dos veces al día.

En los pacientes con mayor riesgo potencial de sangrado, se recomienda realizar de manera estricta un monitoreo clínico en busca de signos de sangrado o anemia. Pruebas de coagulación como aPTT pueden ayudar a identificar pacientes con riesgo de sangrado incrementado causado por un aumento en la exposición a dabigatrán.

- *Prevención de TV y/o EP recurrente y la muerte relacionada:* no será necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes que tienen un solo factor de riesgo (como pacientes mayores de 75 años, insuficiencia renal moderada o sangrado gastrointestinal previo).

En pacientes con múltiples factores de riesgo la experiencia clínica es limitada. Por lo tanto, en estos pacientes la administración de dabigatrán debe realizarse únicamente en caso de que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

- *Tratamiento de TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:* no será necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes que tienen un solo factor de riesgo (como pacientes mayores de 75 años, insuficiencia renal moderada o sangrado gastrointestinal previo).

En pacientes con múltiples factores de riesgo la experiencia clínica es limitada. Por lo tanto, en estos pacientes la administración de dabigatrán debe realizarse únicamente en caso de que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

***Cambio del tratamiento con dabigatrán a antagonistas de la vitamina K (AVK):***

Para todas las indicaciones, se recomienda ajustar el tiempo de inicio del tratamiento con el AVK de reemplazo en función del  $Cl_{Cr}$  del paciente:

-  $Cl_{Cr} \geq 50$  ml/min: iniciar el tratamiento con el AVK 3 días antes de suspender la administración de dabigatrán.

-  $Cl_{Cr} \geq 30 < 50$  ml/min: iniciar el tratamiento con el AVK 2 días antes de suspender la administración de dabigatrán.



**Cambio de AVK a dabigatrán:**

Para todas las indicaciones, cuando se suspende el tratamiento con AVK, se podrá administrar dabigatrán, tan pronto como los valores del RIN sean menores a 2,0.

**Cambio del tratamiento con dabigatrán a anticoagulantes parenterales:**

- *Prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor:* se recomienda un intervalo de 24 horas luego de la última dosis de dabigatrán antes de administrar otro anticoagulante por vía parenteral.
- *Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:* se recomienda un intervalo de 12 horas luego de la última dosis de dabigatrán antes de administrar otro anticoagulante por vía parenteral.
- *Prevención de TVP y/o EP recurrente y la muerte relacionada:* se recomienda un intervalo de 12 horas luego de la última dosis de dabigatrán antes de administrar otro anticoagulante por vía parenteral.
- *Tratamiento de TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:* se recomienda un intervalo de 12 horas luego de la última dosis de dabigatrán antes de administrar otro anticoagulante por vía parenteral.

**Cambio de anticoagulantes parenterales a dabigatrán:**

Los pacientes que reciben un anticoagulante por vía parenteral, deben discontinuar la administración parenteral, e iniciar el tratamiento con dabigatrán, de 0-2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral, o al momento de la interrupción de la administración continua.

**Cardioversión:**

-*Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:* los pacientes pueden continuar con dabigatrán al momento de la cardioversión.

**Dosis perdida:**

- *Prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor:* se recomienda continuar con la dosis diaria de dabigatrán a la misma hora del día siguiente. No se debe ingerir una dosis doble para compensar la dosis perdida.
- *Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:* se recomienda ingerir la dosis perdida hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima toma, se deberá omitir la dosis olvidada. No se debe ingerir una dosis doble para compensar la dosis perdida.
- *Prevención de TVP y/o EP recurrente y la muerte relacionada:* se recomienda ingerir la dosis perdida hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima toma, se deberá omitir la dosis olvidada. No se debe ingerir una dosis doble para compensar la dosis perdida.
- *Tratamiento de TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:* se recomienda ingerir la dosis perdida hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima toma, se deberá omitir la dosis olvidada. No se debe ingerir una dosis doble para compensar la dosis perdida.

**Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal:**



- *Prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor:* en pacientes con insuficiencia renal moderada ( $Cl_{cr}$  30-50 ml/min), el tratamiento deberá iniciarse luego de 1 a 4 horas de concluida la cirugía, cuando la hemostasia este controlada. La dosis recomendada es de 1 cápsula de 75 mg el día de la cirugía, continuando luego con una dosis de 150 mg, administrados como 2 cápsulas de 75 mg, una vez al día.
- *Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:* en pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{cr}$  50-80 ml/min) o moderada ( $Cl_{cr}$  30-50 ml/min) no se requiere ajuste de dosis.
- *Prevención de TVP y/o EP recurrente y la muerte relacionada:* en pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{cr}$  50-80 ml/min) o moderada ( $Cl_{cr}$  30-50 ml/min) no se requiere ajuste de dosis.
- *Tratamiento de TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:* en pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{cr}$  50-80 ml/min) o moderada ( $Cl_{cr}$  30-50 ml/min) no se requiere ajuste de dosis.

**Peso:**

La experiencia clínica en pacientes con peso corporal menor a 50 kg, o mayor a 100 kg, es limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, no se requiere un ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda realizar un monitoreo estrecho de estos pacientes.

**Pacientes de edad avanzada:**

- *Prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor:* en pacientes mayores a 75 años, la dosis recomendada es de 150 mg, administrados como 2 cápsulas de 75 mg, una vez al día.
- *Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:* los pacientes mayores de 80 años, deben tratarse con una dosis de 220 mg, administrados como 1 cápsula de 110 mg, dos veces al día, debido al alto riesgo hemorrágico.
- *Prevención de TVP y/o EP recurrente y la muerte relacionada:* no será necesario realizar un ajuste de dosis en este grupo etario. La dosis diaria recomendada es de 300 mg, administrados como 1 cápsula de 150 mg, dos veces al día.
- *Tratamiento de TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:* no será necesario realizar un ajuste de dosis en este grupo etario. La dosis diaria recomendada es de 300 mg, administrados como 1 cápsula de 150 mg, dos veces al día.

**Modo de administración:**

Las cápsulas deben ingerirse con o sin alimentos, enteras, sin moler o masticar, y con suficiente cantidad de agua. En caso de presentar síntomas gastrointestinales, se recomienda ingerir las cápsulas junto con la comida principal, y/o con un inhibidor de la bomba de protones (como omeprazol). No abrir las cápsulas.

Para lograr una óptima eficacia y seguridad, es importante que el producto sea administrado regularmente. Se debe evitar la discontinuación temporaria.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad dabigatrán, dabigatrán etexilato o a cualquiera de los componentes del producto.
- Insuficiencia renal severa ( $Cl_{cr}$  menor a 30 ml/min).





- Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Lesiones en órganos con riesgo de sangrado/hemorrágica clínicamente significativo/a, incluyendo ACV hemorrágico, dentro de los últimos 6 meses.
- Tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico.
- Reemplazo protésico de válvula cardíaca.

#### **ADVERTENCIAS**

- 1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombotico y hemorrágico de cada paciente.
- 2) Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (como aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).
- 3) Advertir a sus pacientes acerca de:
  - La importancia de la adherencia de dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
  - Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
  - La necesidad que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
  - Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
- 4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos o AINEs en uso crónico.
- 5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.
- 6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

#### **PRECAUCIONES**

*Riesgo de sangrado:* dabigatrán debe ser administrado con precaución en aquellos pacientes que presenten elevado riesgo hemorrágico o reciban concomitantemente medicamentos que afecten la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Por lo tanto, descensos inexplicables de la hemoglobina y/o hematocrito, ó presión arterial, deben alertar sobre una posible hemorragia.



Los factores que incrementan el riesgo de sangrado incluyen:

- factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán (como insuficiencia renal moderada, administración concomitante de inhibidores de pg-P) (véase FARMACOCINÉTICA).
- interacciones farmacodinámicas (como ácido acetilsalicílico, AINEs, clopidogrel) (véase *Interacciones medicamentosas*).
- enfermedades que alteren la hemostasia (como trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos, trombocitopenia o alteraciones funcionales de las plaquetas, enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa, sangrado gastrointestinal reciente, biopsia reciente o trauma mayor, sangrado intracraneal, cirugía cerebral, de médula espinal u oftálmica, endocarditis bacteriana).
- otros factores: edad mayor a 75 años (véase *Poblaciones especiales*).

Ante la presencia de dichos factores de riesgo, se recomienda evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio previa administración del producto.

Asimismo, se recomienda realizar monitoreo continuo, en busca de signos de sangrado y/o anemia, durante el tratamiento, especialmente en aquellos pacientes que presentes factores de riesgo.

En general, dabigatrán no requiere monitoreo anticoagulante. Sin embargo, el control de la hemostasia durante el tratamiento puede resultar de utilidad para evitar una sobreexposición al fármaco, principalmente cuando existen factores de riesgo adicionales. En tales casos, ya que el RIN no es una determinación confiable para este producto, se recomienda realizar: TT, TCE y TTPa (véase FARMACODINAMIA).

Ya que dichas determinaciones no están estandarizadas, sus resultados deben ser analizados con precaución. Frente a la aparición de hemorragias severas, se deberá suspender el tratamiento con dabigatrán.

*Cirugía e intervenciones:* si el paciente requiere un procedimiento invasivo o una cirugía, se deberá interrumpir temporalmente la terapia con dabigatrán. De acuerdo a la urgencia de dicha intervención se recomienda proceder de la siguiente manera:

Se recomienda interrumpir el tratamiento con dabigatrán, al menos, 24 horas antes del procedimiento invasivo o quirúrgico. Asimismo, en aquellos pacientes con mayor riesgo hemorrágico, o en cirugías mayores, se sugiere considerar la suspensión del producto de 2-4 días antes de la intervención.

Se deberán tener precauciones adicionales, al momento de interrumpir el tratamiento, en pacientes con alteraciones de la función renal, ya que el clearance del fármaco puede estar prolongado.

*Pautas de interrupción antes de intervenciones quirúrgicas*

$Cl_{Cr}$ [ml/min]	$t_{1/2}$ [horas]	<i>Suspensión de dabigatrán</i>	
		<i>Alto riesgo hemorrágico / Cirugía mayor</i>	<i>Riesgo estándar</i>
$\geq 80$	~13	2 días antes	24 horas antes
$\geq 50 < 80$	~15	2-3 días antes	1-2 días antes
$\geq 30 < 50$	~18	4 días antes	2-3 días antes (>48 horas)

Si se requiere intervención crítica, debe discontinuarse temporalmente el tratamiento. Se recomienda realizar la intervención al menos 12 horas después de la última dosis de dabigatrán.

*Anestesia espinal, epidural o punción espinal:* estos procedimientos requieren de una coagulación adecuada ya que existe riesgo de hematoma espinal o epidural, especialmente en los casos de punciones traumáticas o



repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Se recomienda un período de por lo menos 2 horas, una vez retirado el catéter, previa administración de la primera dosis de dabigatrán.

Asimismo, se recomienda monitorear a estos pacientes frente a la aparición de signos o síntomas de hematoma espinal.

*Postoperatorio:* se deberá reanudar la terapia con dabigatrán lo antes posible una vez concluida la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica del paciente lo permita y se haya establecido una coagulación adecuada.

*Cardioversión:* el tratamiento preventivo de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, con dabigatrán puede continuarse mientras los pacientes estén siendo cardiovertidos.

*Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* se recomienda evaluar la función renal antes y durante el tratamiento con el producto. En pacientes con insuficiencia renal severa, dabigatrán se encuentra contraindicado (véase CONTRAINDICACIONES). En pacientes con insuficiencia renal moderada, la experiencia clínica es limitada, por lo tanto, se deberá proceder con precaución (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Se recomienda utilizar el método de Cockcroft-Gault para estimar la función renal ( $Cl_{Cr}$  en ml/min):

Creatinina en  $\mu\text{mol/l}$ :

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

Creatinina en mg/dl:

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

*Insuficiencia hepática:* los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa, enfermedad hepática con algún impacto en la supervivencia del paciente, o enfermedad hepática activa, se excluyeron de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se dispone de experiencia suficiente en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática. En consecuencia, no se recomienda el uso del producto en esta población.

*Peso:* no se dispone de información suficiente en el tratamiento de pacientes con peso menor a 50 kg. Por lo tanto, se recomienda proceder con precaución en estos pacientes.

*Pacientes de edad avanzada:* debido a que estos pacientes son más propensos a presentar alteraciones de la función renal, se recomienda evaluar la función renal, en cada caso particular, antes de iniciar el tratamiento con el producto. Asimismo, se recomienda monitorear la función renal a lo largo del tratamiento, especialmente en aquellos casos en los que se sospeche un posible deterioro o disminución de la misma (como hipovolemia, deshidratación). Por lo tanto, se recomienda proceder con precaución en este grupo etario.

*Pacientes pediátricos:* la administración de dabigatrán para la prevención de ACV y embolia sistémica en niños con fibrilación auricular normal, no es relevante. Asimismo, no se ha establecido la seguridad y eficacia de dabigatrán en el tratamiento de TVP y EP en este grupo etario. Por lo tanto, no se recomienda la administración de dabigatrán en menores de 18 años de edad.



**Embarazo:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de dabigatrán en mujeres embarazadas. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Debido sus riesgos potenciales, no se recomienda el uso del producto en mujeres embarazada.

**Lactancia:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de dabigatrán durante la lactancia. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con el producto.

**Interacciones medicamentosas:**

**Anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios:** la experiencia clínica del tratamiento concomitante de dabigatrán con agentes anticoagulantes o antiplaquetarios es limitada. La administración conjunta de dabigatrán con las siguientes drogas, puede aumentar el riesgo hemorrágico: heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM), derivados de heparina (como fondaparinux, desirudina), agentes trombolíticos, antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán (u otros anticoagulantes orales), o antiagregantes plaquetarios (como antagonistas de los receptores GIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona).

- **HNF:** se podrá administrar únicamente HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial desobstruido.

- **Clopidogrel:** un estudio de fase I, en hombres jóvenes sanos, ha demostrado que la administración concomitante de dabigatrán con clopidogrel no aumenta el tiempo de sangría.

- **Aspirina:** un estudio de fase II, en pacientes con fibrilación auricular, ha demostrado que la administración conjunta de 150 mg de dabigatrán con aspirina aumentó el riesgo de hemorragia de un 12 a un 18%. Asimismo, la administración de 81 mg de dabigatrán con 325 mg de aspirina, lo hizo en un 24%.

- **AINEs:** la administración a corto plazo, preoperatoria, de AINEs con dabigatrán no se asocia con un aumento de riesgo hemorrágico. Sin embargo, el uso crónico de AINEs aumenta en un 50 % el riesgo de sangrado cuando se administra concomitantemente con dabigatrán (o warfarina). Por lo tanto, se recomienda administrar con precaución ésta combinación de medicamentos (especialmente AINEs con  $t_{1/2} > 12$  horas), y monitorear a los pacientes en busca de signos de hemorragia.

- **HBPM:** las interacciones observadas en investigaciones sobre la combinación de HBPM y dabigatrán son consideradas clínicamente irrelevantes.

**Inductores e inhibidores de CYP450:** dabigatrán etexilato y dabigatrán no son metabolizados por el sistema hepático microsomal, ni ejercen efectos inductores o inhibidores sobre él. Por lo tanto, no es de esperar interacción entre el producto e inductores o inhibidores de CYP450.

**Inhibidores de gp-P:** dabigatrán etexilato es sustrato de gp-P. Por lo tanto, su administración conjunta con inhibidores de dicho transportador, conduce a un aumento de su concentración plasmática, y en consecuencia, a un aumento del riesgo hemorrágico por sobreexposición a dabigatrán. Se recomienda realizar un monitoreo estrecho en busca de signos de sangrado o anemia, en aquellos pacientes que reciban terapia concomitante con dichos medicamentos.



- *Ketoconazol*: dosis únicas de 400 mg/día de ketoconazol aumentan en un 138% y 135%, el ABC y la  $C_{max}$ , respectivamente, de dabigatrán, cuando se administran de manera concomitante. Asimismo, dosis múltiples de 400 mg de ketoconazol, aumentan en un 153% el ABC, y en un 149%, el  $C_{max}$  de dabigatrán.

La administración conjunta de ketoconazol sistémico y dabigatrán está contraindicada (véase CONTRAINDICACIONES).

- *Dronedarona*: la administración conjunta de dabigatrán y dronedarona, en dosis únicas o múltiples, aumenta el ABC y la  $C_{max}$  de dabigatrán, ya sea que se administren al mismo tiempo, o dronedarona 2 horas después de la administración del anticoagulante.

La administración conjunta de dronedarona y dabigatrán no está recomendada.

- *Amiodarona*: la administración conjunta de dabigatrán y amiodarona, aumenta un 60% el ABC y un 50% la  $C_{max}$  de dabigatrán. Dicha interacción puede persistir durante varias semanas, consecuencia de la prolongada vida media de amiodarona. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis del anticoagulante durante el tratamiento concomitante (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Asimismo, se recomienda realizar un monitoreo estrecho de dichos pacientes, especialmente si además presentan insuficiencia renal de leve a moderada.

- *Quinidina*: la administración concomitante de 1000 mg/día de quinidina (200 mg, cada 2 horas) con dabigatrán, dos veces al día (durante 3 días), aumentó en un 53% el ABC de dabigatrán, en el estado estacionario, y en un 56% su  $C_{max}$ . Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis del anticoagulante durante el tratamiento concomitante (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Asimismo, se recomienda realizar un monitoreo estrecho de dichos pacientes, especialmente si además presentan insuficiencia renal de leve a moderada.

- *Verapamilo*: la administración conjunta de dabigatrán y verapamilo, aumenta el ABC y la  $C_{max}$  de dabigatrán. La intensidad de dicha interacción depende del tiempo y de la formulación con que se administre verapamilo junto con dabigatrán.

<i>Verapamilo</i>	<i>Dabigatrán</i>	
	<i>aumento de ABC</i>	<i>aumento de <math>C_{max}</math></i>
Formulación de liberación inmediata		
Dosis única	150%	180%
Una hora antes		
Formulación de liberación prolongada	70%	90%
Dosis múltiples	50%	60%

Por lo tanto, se recomienda realizar un monitoreo estrecho de dichos pacientes en busca de signos y síntomas de hemorragia. Asimismo, se recomienda ajustar la dosis del anticoagulante durante el tratamiento concomitante, especialmente si además presentan insuficiencia renal de leve a moderada (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Sin embargo, no se observó una interacción significativa entre estas drogas si verapamilo se administra 2 horas antes de la toma de dabigatrán (aumento del 20% del ABC y del 10% de la  $C_{max}$ ).

- *Claritromicina*: estudios clínicos en individuos sanos demostraron que la administración conjunta de dabigatrán con claritromicina ocasionó aumentos del ABC y la  $C_{max}$  de dabigatrán sin relevancia clínica.



- *Ticagrelor*: la administración conjunta de dabigatrán y ticagrelor, aumenta el ABC y la  $C_{max}$  de dabigatrán. La intensidad de dicha interacción depende del tiempo y el modo, en que se realice la coadministración.

*Dosis única de 75 mg de dabigatrán simultáneamente con ticagrelor*

<i>Ticagrelor</i>	<i>Dabigatrán</i>	
	<i>aumento de ABC</i>	<i>aumento de <math>C_{max}</math></i>
Dosis única (180 mg)	73%	95%
Dosis múltiples (90 mg, 2 veces al día)	46%	56%

*Dosis de 110 mg de dabigatrán, en estado estacionario, con ticagrelor*

<i>Ticagrelor</i>	<i>Dabigatrán</i>	
	<i>aumento de ABC</i>	<i>aumento de <math>C_{max}</math></i>
Dosis única (180 mg)	49%	65%
Dosis única (180 mg), 2 horas después	27%	23%
Dosis múltiples (90 mg, 2 veces al día)	26%	29%

*Inductores de gp-P*: se espera que la administración conjunta de dabigatrán con inductores de gp-P (como rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína) reduzca su concentración plasmática. Por lo tanto, no se recomienda realizar dicha asociación.

- *Rifampicina*: la administración previa de 600 mg/día de rifampicina, durante 7 días, redujo un 67% el ABC y un 65,5% la  $C_{max}$  de dabigatrán. La biodisponibilidad de dabigatrán retorna a sus niveles normales, luego de 7 días de cesado el tratamiento con rifampicina.

*Digoxina*: no se observan cambios clínicamente significativos con la administración conjunta de dabigatrán y digoxina.

*ISRS/IRSN*: la administración concomitante de dabigatrán con ISRS o IRSN aumenta significativamente el riesgo hemorrágico. Por lo tanto, no se recomienda su administración concomitante.

*Pantoprazol*: la administración concomitante de dabigatrán con pantoprazol, redujo en un 30% el ABC de dabigatrán. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que dicha interacción no altera el sangrado y la eficacia de dabigatrán.

*Ranitidina*: no se observan cambios clínicamente significativos con la administración conjunta de dabigatrán y ranitidina.

### **REACCIONES ADVERSAS**

En total, alrededor del 9% de los pacientes tratados por cirugía de cadera o rodilla, el 22% de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ACV y/o embolia sistémica, el 14% de los pacientes que recibieron dabigatrán para el tratamiento de una TVP/EP aguda y el 15% de los pacientes que recibieron dabigatrán para la prevención de una TVP/EP recurrente, experimentaron reacciones adversas.

La reacción adversa más comúnmente reportada en pacientes tratados con dabigatrán fue sangrado. Se ha observado sangrado en aproximadamente un 14% de pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo de cadera o de rodilla, un 16,6% en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ACV y/o embolia sistémica y en un 14,4 % en pacientes tratados para TVP/EP aguda. En otros dos estudios, el porcentaje de sangrado que se observó en pacientes tratados para la prevención de TVP/EP recurrente fue de un 19,4% y un 10,5%.



Aunque la frecuencia en los estudios clínicos es baja, pueden producirse episodios de sangrado mayor o severo, que pueden conducir a una discapacidad o ser potencialmente mortales.

*Incidencia de sangrado mayor de acuerdo a la indicación de ~~dabigatrán~~*

<i>Indicación</i>	<i>Sangrado mayor [%]</i>	<i>Sangrado menor [%]</i>	<i>Cualquier sangrado [%]</i>
<i>Dosis de dabigatrán vs anticoagulante/placebo</i>			
<i>Prevención de TVP en cirugía ortopédica</i>			
150 mg/día	1,30	-	13,80
220 mg/día	1,80	-	13,80
enoxaparina	1,50	-	13,40
<i>Prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular</i>			
110 mg, dos veces al día	2,92	13,16	14,78
150 mg, dos veces al día	3,40	14,85	16,60
warfarina	3,61	16,37	18,39
<i>Prevención de TVP y/o EP recurrente</i>			
150 mg, dos veces al día	0,3-0,9	5,3-5,6	10,5-19,4
warfarina	1,80	10,20	26,20
placebo	0	0	6,10
<i>Tratamiento de TVP y/o EP aguda</i>			
150 mg, dos veces al día	1,00	4,40	14,40
warfarina	1,60	7,70	20,40

**Definición de sangrado mayor:**

**- Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:**

El sangrado mayor cumple con uno o más de los siguientes criterios:

- sangrado asociado a un descenso de la hemoglobina de al menos 20 g/l ó 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, intraarticular o en pericardio.

El sangrado mayor es considerado crítico (amenaza la vida) cuando cumple con uno o más de los siguientes criterios:

- sangrado fatal.
- sangrado intracraneal sintomático.
- reducción de la hemoglobina de al menos 50 g/l ó que requiera una transfusión de al menos 4 unidades de sangre o glóbulos rojos concentrados.
- sangrado asociado a hipotensión que requiere utilización de agente inotrópicos intravenosos.
- sangrado que requirió intervención quirúrgica.

**- Prevención de TVP y/o EP recurrente y la muerte relacionada y Tratamiento de TVP y/o EP aguda y prevención de la muerte relacionada:**

El sangrado mayor cumple con uno o más de los siguientes criterios:

- sangrado fatal.
- sangrado sintomático de una zona o un órgano crítico: intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, intraarticular o pericárdico. Para que



un sangrado en una zona o en un órgano crítico se clasifique como sangrado mayor, el mismo debe estar asociado con una presentación clínica significativa.

- sangrado asociado a un descenso de la hemoglobina de al menos 20 g/l ó que requiera una transfusión de al menos 2 unidades de sangre o glóbulos rojos concentrados.

*Reacciones adversas observadas, para las cuatro indicaciones:*

*Hematológicas:* anemia, trombocitopenia.

*Inmunológicas:* hipersensibilidad, prurito, exantema, urticaria, broncoespasmo, angioedema, reacción anafiláctica.

*Neurológicas:* hemorragia intracraneal.

*Vasculares:* hematoma, hemorragia.

*Respiratorias:* epistaxis, hemoptosis.

*Gastrointestinales:* hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica, gastroesofagitis, reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia.

*Hepatobiliares:* función hepática anormal.

*Dermatológicas:* hemorragias en la piel.

*Musculoesqueléticas:* hemartrosis.

*Urinarias:* hemorragia urogenital.

*Otras:* hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio del catéter, hemorragia traumática, hemorragia en el sitio de incisión.

*Otras reacciones adversas asociadas a la prevención de TVP en cirugía ortopédica mayor:* hemorragia de la herida, secreción sanguinolenta en el sitio de administración, hematoma o hemorragia post-procedimiento, anemia posoperatoria, secreción post-procedimiento, secreción de la herida, drenaje post-procedimiento, drenaje de la herida.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Sobredosis de dabigatrán exponen al paciente a un mayor riesgo hemorrágico. Ante la sospecha de una sobredosis, se recomienda determinar el estado de la coagulación mediante determinaciones bioquímicas (véase PRECAUCIONES), y establecer el riesgo hemorrágico para cada caso particular.

Frente a una anticoagulación excesiva, se recomienda suspender el tratamiento con el producto. Asimismo, se deberá mantener una diuresis adecuada, y dependiendo de cada caso particular, se realizará el tratamiento de sostén adecuado (incluyendo hemostasia quirúrgica ó reemplazo de volumen sanguíneo). De igual manera, se podrían utilizar concentrados de factores de coagulación (activados o no-activados) ó de FVIIa recombinante, considerando el posible riesgo trombótico rebote.

También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas, si el paciente presentara trombocitopenia, o si se hubieran usado antiagregantes de liberación prolongada.

Dado que dabigatrán se une débilmente a las proteínas plasmáticas, es dializable. Sin embargo, la experiencia clínica es limitada.





**BALIARDA S.A.**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648/4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas.

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Conservación:** mantener a temperatura ambiente hasta 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Elaboración: Saavedra 1260/62 – Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

Acondicionamiento primario y secundario: Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

Última revisión: .../.../...



**BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA**  
CUIT 30521092501  
Presidencia



**HERRMANN Alejandro Eugenio**  
CUIL 20164256538



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



**BALIARDA S.A.**

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

**BIGATRAN 75**

**DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg**

**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:



**anmat**

**BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA**  
CUIT 30521092501  
Presidencia



**anmat**

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
CUIL 20175464841



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Primario

**BIGATRAN 110**

**DABIGATRAN ETEXILATO 110 mg**

**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:



anmat

BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA

CUIT 30521092501

Presidencia



anmat

TASSONE Marcelo Gustavo

CUIL 20175464841



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**BALIARDA S.A.**

Proyecto de Rótulo de Envase Primario  
**BIGATRAN 150**  
**DABIGATRAN ETEXILATO 150 mg**

**BALIARDA**

Lote Nro.:

Vto:



**anmat**

**BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA**  
CUIT 30521092501  
Presidencia



**anmat**

**TASSONE Marcelo Gustavo**  
CUIL 20175464841



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**BIGATRAN 75**

**DABIGATRAN ETEXILATO**

Cápsulas

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 10 cápsulas

**FÓRMULA**

Cada cápsula de BIGATRAN 75 contiene:

Dabigatrán etexilato 75,0 mg (como mesilato). Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, talco, c.s.p. 1 cápsula. (composición de la cápsula: dióxido de titanio, gelatina, agua).

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

***Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.***

*Conservación:* Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lóte Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Elaboración: Saavedra 1260/62 – Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

Acondicionamiento primario y secundario: Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

*Igual rótulo para el envase con 30 y 60 cápsulas.*



BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA  
CUIT 30521092501  
Presidencia



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**BIGATRAN 110**

**DABIGATRAN ETEXILATO**

Cápsulas

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 10 cápsulas

**FÓRMULA**

Cada cápsula de BIGATRAN 110 contiene:

Dabigatrán etexilato 110,0 mg (como mesilato). Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, talco, c.s.p. 1 cápsula. (composición de la cápsula: dióxido de titanio, gelatina, agua).

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

***Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.***

*Conservación:* Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Elaboración: Saavedra 1260/62 – Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

Acondicionamiento primario y secundario: Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

*Igual rótulo para el envase con 30 y 60 cápsulas.*



BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA  
CUIT 30521092501  
Presidencia



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo de Envase Secundario

**BIGATRAN 150**

**DABIGATRAN ETEXILATO**

Cápsulas

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 10 cápsulas

**FÓRMULA**

Cada cápsula de BIGATRAN 150 contiene:

Dabigatrán etexilato 150,0 mg (como mesilato). Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, talco, c.s.p. 1 cápsula. (composición de la cápsula: dióxido de titanio, gelatina, agua).

**POSOLOGÍA**

Según prospecto interno.

***Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.***

*Conservación:* Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Lote Nro.:

Vto:

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Elaboración: Saavedra 1260/62 – Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

Acondicionamiento primario y secundario: Santa Cruz 240/44 – Buenos Aires

*Igual rótulo para el envase con 30 y 60 cápsulas.*



BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA  
CUIT 30521092501  
Presidencia



HERRMANN Alejandro Eugenio  
CUIL 20164256538



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

13 de septiembre de 2019

## DISPOSICIÓN N° 7080

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

### CERTIFICADO N° 59051

#### TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000346-17-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO75 CAPSULA DURA	86,48 mg - 657855
DABIGATRAN ETEXILATO 110 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO110 CAPSULA DURA	126,83 mg - 657868
DABIGATRAN ETEXILATO 150 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO150 CAPSULA DURA	172,95 mg - 657871



SERRESE Fernando Ezequiel  
CUIL 20351122480

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 10 de 14



Buenos Aires, 30 DE AGOSTO DE 2019.-

## DISPOSICIÓN N° 7080

## ANEXO

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

### CERTIFICADO N° 59051

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: BALIARDA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6890

#### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BIGATRAN 75

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO

Concentración: 75 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 86,48 mg
--

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

DIOXIDO DE TITANIO 0,04 mg CÁPSULA
GELATINA 50,36 mg CÁPSULA
AGUA 9,6 mg CÁPSULA
CELULOSA MICROCRISTALINA 108,28 mg POLVO
CROSPVIDONA 3,5 mg POLVO
TALCO 1,75 mg POLVO

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 10 CÁPSULAS

1 BLISTER X 15 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 10 CÁPSULAS (1 BLISTER X 10 CÁPSULAS)

30 CÁPSULAS (3 BLISTER X 10 CÁPSULAS O 2 BLISTER X 15 CÁPSULAS)

60 CÁPSULAS (6 BLISTER X 10 CÁPSULAS O 4 BLISTER X 15 CÁPSULAS)

Presentaciones: 10, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Acción terapéutica: Antitrombótico. Inhibidor directo de trombina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de: - Trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. - Accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. - TVP, embolia pulmonar (EP) recurrente y muerte relacionada. Tratamiento de: - TVP y/o EP aguda.

### 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
BALIARDA S.A.	5418/2011	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/2011	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/2011	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



BALIARDA S.A.	5418/2011	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
---------------	-----------	-------------------------------	----------------------------------	------------------------

Nombre comercial: BIGATRAN 110

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO

Concentración: 110 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 110 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 126,83 mg

<b>Excipiente (s)</b>
DIOXIDO DE TITANIO 0,046 mg CÁPSULA
GELATINA 58,754 mg CÁPSULA
AGUA 11,2 mg CÁPSULA
CELULOSA MICROCRISTALINA 158,8 mg POLVO
CROSPÓVIDONA 5,13 mg POLVO
TALCO 2,57 mg POLVO

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 10 CÁPSULAS

1 BLISTER X 15 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 10 CÁPSULAS (1 BLISTER X 10 CÁPSULAS)

30 CÁPSULAS (3 BLISTER X 10 CÁPSULAS O 2 BLISTER X 15 CÁPSULAS)

60 CÁPSULAS (6 BLISTER X 10 CÁPSULAS O 4 BLISTER X 15 CÁPSULAS)

Presentaciones: 10, 30, 60

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Acción terapéutica: Antitrombótico. Inhibidor directo de trombina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de: - Trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. - Accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. - TVP, embolia pulmonar (EP) recurrente y muerte relacionada. Tratamiento de: - TVP y/o EP aguda.

### 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
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA, SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BIGATRAN 150

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO

Concentración: 150 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 150 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 172,95 mg

<b>Excipiente (s)</b>
DIOXIDO DE TITANIO 0,059 mg CÁPSULA GELATINA 75,541 mg CÁPSULA AGUA 14,4 mg CÁPSULA CELULOSA MICROCRISTALINA 216,55 mg POLVO CROSPVIDONA 7 mg POLVO TALCO 3,5 mg POLVO

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

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 1 BLISTER X 10 CÁPSULAS

1 BLISTER X 15 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 10 CÁPSULAS (1 BLISTER X 10 CÁPSULAS)

30 CÁPSULAS (3 BLISTER X 10 CÁPSULAS O 2 BLISTER X 15 CÁPSULAS)

60 CÁPSULAS (6 BLISTER X 10 CÁPSULAS O 4 BLISTER X 15 CÁPSULAS)

Presentaciones: 10, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Acción terapéutica: Antitrombótico. Inhibidor directo de trombina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de: - Trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. - Accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. - TVP, embolia pulmonar (EP) recurrente y muerte relacionada. Tratamiento de: - TVP y/o EP aguda.

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

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

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	ALBERTI 1255/65/69	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
BALIARDA SA	5418/11	SAAVEDRA 1242/48/54/60/62	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000346-17-9

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA