



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-6505-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Septiembre de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000539-20-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000539-20-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GADOR SA 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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, 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 y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN 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 el Decreto Nro. 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 GADOR SA 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 BEXABAN 15 - BEXABAN 30 - BEXABAN 60 y nombre/s genérico/s EDOXABAN, 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 GADOR SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 07/10/2020 16:40:00, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 07/10/2020 16:40:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 18/05/2021 17:54:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 18/05/2021 17:54:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 18/05/2021 17:54:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 18/05/2021 17:54:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 18/05/2021 17:54:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 18/05/2021 17:54:35 .

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 dela 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.- Establécese que la firma GADOR SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 18/05/2021 17:54:35 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- 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 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000539-20-4

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.09.01 14:47:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.01 14:47:43 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

BEXABAN® 60

EDOXABAN 60 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **BEXABAN® 60** contiene:

Edoxaban (como Edoxaban tosilato monohidrato 80,820 mg) 60 mg

Excipientes:

Hidroxipropilcelulosa 12,200 mg

Manitol 197,580 mg

Almidón pregelatinizado 84,000 mg

Crospovidona 21,400 mg

Estearato de magnesio Vegetal 4,000 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cP 2,265 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cP 2,265 mg

Dióxido de Titanio 2,369 mg

Polisorbato 80 0,076 mg

Polietilenglicol 400 0,606 mg

Óxido de Hierro Amarillo CI N°77492 0,400 mg

Goma laca 0,002 mg

Cera blanca 0,001 mg

Cera carnauba 0,001 mg

POSOLOGIA: Según prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONSERVACIÓN: Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

LOTE:

VENCIMIENTO:



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BEXABAN®

EDOXABAN 15 mg - EDOXABAN 30 mg - EDOXABAN 60 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **BEXABAN® 15** contiene:

Edoxaban (como Edoxaban tosilato monohidrato 20,205 mg)	15 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa	3,050 mg
Manitol	49,395 mg
Almidón pregelatinizado	21,000 mg
Crospovidona	5,350 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cP	0,550 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cP	0,550 mg
Dióxido de Titanio	0,575 mg
Polisorbato 80	0,018 mg
Polietilenglicol 400	0,147 mg
Óxido de Hierro Amarillo CI N°77492	0,127 mg
Óxido de Hierro Rojo CI N°77491	0,013 mg
Goma laca	0,002 mg
Cera blanca	0,001 mg
Cera carnauba	0,001 mg

Cada comprimido recubierto de **BEXABAN® 30** contiene:

Edoxaban (como Edoxaban tosilato monohidrato 40,410 mg)	30 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa	6,100 mg
Manitol	98,790 mg
Almidón pregelatinizado	42,000 mg
Crospovidona	10,700 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cP	1,158 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cP	1,158 mg
Dióxido de Titanio	1,211 mg
Polisorbato 80	0,039 mg
Polietilenglicol 400	0,310 mg
Óxido de Hierro Rojo CI N°77491	0,104 mg
Goma laca	0,002 mg
Cera blanca	0,001 mg
Cera carnauba	0,001 mg

Cada comprimido recubierto de **BEXABAN® 60** contiene:

Edoxaban (como Edoxaban tosilato monohidrato 80,820 mg)	60 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa	12,200 mg
Manitol	197,580 mg
Almidón pregelatinizado	84,000 mg
Crospovidona	21,400 mg
Estearato de magnesio Vegetal	4,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cP	2,265 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cP	2,265 mg
Dióxido de Titanio	2,369 mg
Polisorbato 80	0,076 mg
Polietilenglicol 400	0,606 mg
Óxido de Hierro Amarillo CI N°77492	0,400 mg
Goma laca	0,002 mg
Cera blanca	0,001 mg
Cera carnauba	0,001 mg

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

1. ¿Qué es BEXABAN® y para qué se utiliza?

BEXABAN® contiene el principio activo edoxabán, el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Estos medicamentos colaboran en la prevención de la formación de coágulos sanguíneos a través de la inhibición directa de uno de los factores de la coagulación, el factor Xa (f-Xa).

En adultos, BEXABAN® se utiliza para:

- Prevenir el accidente cerebrovascular (ACV) secundario a la formación de un coágulo y su posterior migración a la circulación cerebral, en pacientes con fibrilación auricular (arritmia frecuente caracterizada por ritmo cardíaco irregular) no valvular y al menos un factor de riesgo extra (como por ejemplo diabetes, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, o antecedente de ACV).
- Tratamiento de los coágulos formados en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda), incluso si migraron a la circulación pulmonar (embolia de pulmón); y para la prevención de que estas dos condiciones se vuelvan a presentar en aquellos pacientes que las padecieron.

2. ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar BEXABAN® y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar BEXABAN®?

No tome BEXABAN®:

- Si es alérgico a edoxabán o a alguno de sus componentes
- Si se encuentra sangrando activamente
- Si presenta alguna enfermedad o condición que aumente el riesgo de presentar sangrados graves (p.ej.: úlcera activa en el estómago o intestino, sangrado reciente cerebral, cirugía reciente en los ojos o el cerebro).
- Si está tomando otro medicamento del grupo de los anticoagulantes (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, warfarina, acenocumarol o heparina),

excepto al cambiar de tratamiento anticoagulante o si recibe heparina a través de un catéter venoso central a fin de que éste no se obstruya.

- Si presenta una enfermedad hepática que pueda aumentar el riesgo de sangrado.
- Si presenta presión arterial alta no controlada.
- Si está embarazada o en período de lactancia (dando el pecho a su bebé).

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar BEXABAN®?

Antes de tomar BEXABAN®, dígame a su médico:

- Si presenta un riesgo aumentado de sangrado, como puede ser el caso si tiene alguna de las siguientes afecciones:
 - enfermedad renal en estadio terminal o si está en diálisis;
 - enfermedad hepática grave;
 - trastornos hemorrágicos;
 - problema en los vasos sanguíneos de la parte posterior de los ojos (retinopatía);
 - sangrado reciente en su cerebro (sangrado intracraneal o intracerebral);
 - problemas en los vasos sanguíneos de su cerebro o columna vertebral;
- Si tiene una válvula mecánica en el corazón.

Tenga especial cuidado con BEXABAN®

- Si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.
- Si necesita una intervención quirúrgica: si se encuentra en plan de realizarse algún tipo de cirugía, procedimiento médico u odontológico, es importante que le comunique al personal de salud actuante que se encuentra bajo tratamiento con BEXABAN®. Si el procedimiento pudiera ocasionar un sangrado, su médico le indicará cuando suspender el tratamiento (habitualmente 24 horas antes), y cuando reiniciarlo.

Las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas en el sitio de punción, por lo que se recomienda advertir al personal de salud que se encuentra tomando BEXABAN® y, si es posible, evitar este tipo de inyecciones. Por otra parte, las inyecciones subcutáneas e intravenosas no suelen producir complicaciones.

¿Puedo tomar BEXABAN® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre
- Suplementos a base de hierbas

Dentro de los medicamentos que debe informar a su médico, incluya especialmente:

- Medicación para infección por hongos (p.ej.: ketoconazol)
- Medicación para tratar arritmias (p.ej.: dronedarona, quinidina, verapamilo)
- Otros medicamentos que disminuyan la coagulación sanguínea, como anticoagulantes (heparina, warfarina, acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) o antiagregantes (aspirina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cilostazol)
- Antibióticos (p.ej.: eritromicina)
- Medicamentos para evitar rechazo de órganos trasplantados (p.ej.: ciclosporina)
- Antiinflamatorios y analgésicos (p.ej.: naproxeno o aspirina)
- Medicamentos para tratar la depresión
- Medicación para el tratamiento de la epilepsia (p.ej.: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina)
- Rifampicina (antibiótico)
- Hierba de San Juan (planta medicinal utilizada para la depresión leve y la ansiedad)

Antes de tomar cualquier otro medicamento, informe a su médico.

3. ¿Cómo debo tomar BEXABAN®?

La vía de administración de este producto es oral.

Tome BEXABAN® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Debe tragar el comprimido, preferiblemente con agua.

BEXABAN® puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis de BEXABAN® recomendada es un comprimido de 60 mg una vez al día.

- Si padece insuficiencia renal, su médico puede reducirle la dosis a un comprimido de 30 mg una vez al día.
- Si pesa 60 kg o menos, la dosis recomendada es un comprimido de 30 mg una vez al día.
- Si su médico le ha recetado medicamentos conocidos como inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, la dosis recomendada es un comprimido de 30 mg una vez al día.

Su médico puede cambiar su tratamiento anticoagulante de diferentes maneras, siga estrictamente las indicaciones de su médico.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con BEXABAN®. No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de BEXABAN® sin consultar primero con su médico.

No interrumpa el tratamiento con BEXABAN® sin hablar primero con su médico, ya que BEXABAN® trata y previene enfermedades graves.

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

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más cantidad de la dosis recetada de BEXABAN®, puede aumentar el riesgo de sangrado, así que consulte inmediatamente a su médico o al centro de intoxicaciones:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones”.

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Tome el comprimido indicado inmediatamente, y continúe al día siguiente con la toma habitual de un comprimido diario. No tome una dosis doble en el mismo día para compensar.

4. ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener BEXABAN®?

Al igual que otros medicamentos similares (medicamentos para reducir la coagulación sanguínea), BEXABAN® puede causar sangrados, que pueden poner en peligro la vida. En algunos casos el sangrado puede no ser evidente.

Si experimenta un episodio de sangrado que no cesa por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo (debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable), consulte a su médico inmediatamente.

Su médico decidirá entre mantenerle bajo una observación más estrecha o cambiarle el tratamiento.

Los posibles efectos adversos son:

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

- dolor de estómago;
- resultados anómalos en los valores hepáticos en los análisis de sangre;
- sangrado de la piel o debajo de la piel;
- anemia (niveles bajos de glóbulos rojos);
- sangrado nasal;
- sangrado vaginal;
- erupción cutánea;
- sangrado del intestino;

- sangrado de la boca y/o garganta;
- sangre en la orina;
- sangrado tras una lesión (punción);
- sangrado del estómago;
- mareos;
- ganas de vomitar;
- dolor de cabeza;
- picazón.

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

- sangrado en los ojos;
- sangrado de una herida quirúrgica después de una operación;
- sangre en la saliva al toser;
- sangrado en el cerebro;
- otros tipos de sangrado;
- disminución del número de plaquetas en la sangre (lo que puede afectar a la coagulación);
- reacción alérgica;
- urticaria.

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

- sangrado en los músculos;
- sangrado en las articulaciones;
- sangrado en el abdomen;
- sangrado en el corazón;
- sangrado en el interior del cráneo;
- sangrado después de una intervención quirúrgica;
- shock alérgico;
- hinchazón de cualquier parte del cuerpo debida a la reacción alérgica.

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

5. Cómo debo conservar BEXABAN®?

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

Ud. puede tomar BEXABAN® hasta el último día del mes indicado en el envase.

No tome BEXABAN® luego de la fecha de vencimiento.

Este folleto resume la información más importante de BEXABAN®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Gador S.A. Darwin 429- C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión:/.....



ABENIACAR Adelmo Federico
CUIL 20040940864



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

BEXABAN®

EDOXABAN 15 mg - EDOXABAN 30 mg - EDOXABAN 60 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **BEXABAN® 15** contiene:

Edoxaban (como Edoxaban tosilato monohidrato 20,205 mg)	15 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa	3,050 mg
Manitol	49,395 mg
Almidón pregelatinizado	21,000 mg
Crospovidona	5,350 mg
Estearato de magnesio vegetal	1,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cP	0,550 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cP	0,550 mg
Dióxido de Titanio	0,575 mg
Polisorbato 80	0,018 mg
Polietilenglicol 400	0,147 mg
Óxido de Hierro Amarillo CI N°77492	0,127 mg
Óxido de Hierro Rojo CI N°77491	0,013 mg
Goma laca	0,002 mg
Cera blanca	0,001 mg
Cera carnauba	0,001 mg

Cada comprimido recubierto de **BEXABAN® 30** contiene:

Edoxaban (como Edoxaban tosilato monohidrato 40,410 mg)	30 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa	6,100 mg
Manitol	98,790 mg
Almidón pregelatinizado	42,000 mg
Crospovidona	10,700 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cP	1,158 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cP	1,158 mg
Dióxido de Titanio	1,211 mg
Polisorbato 80	0,039 mg
Polietilenglicol 400	0,310 mg
Óxido de Hierro Rojo CI N°77491	0,104 mg
Goma laca	0,002 mg
Cera blanca	0,001 mg
Cera carnauba	0,001 mg

Cada comprimido recubierto de **BEXABAN® 60** contiene:

Edoxaban (como Edoxaban tosilato monohidrato 80,820 mg)	60 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilcelulosa	12,200 mg
Manitol	197,580 mg
Almidón pregelatinizado	84,000 mg
Crospovidona	21,400 mg
Estearato de magnesio Vegetal	4,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cP	2,265 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cP	2,265 mg
Dióxido de Titanio	2,369 mg
Polisorbato 80	0,076 mg
Polietilenglicol 400	0,606 mg
Óxido de Hierro Amarillo CI N°77492	0,400 mg
Goma laca	0,002 mg
Cera blanca	0,001 mg
Cera carnauba	0,001 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Agente antitrombótico; inhibidor directo del factor Xa.

Código ATC: B01AF03

INDICACIONES

BEXABAN® está indicado para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos, insuficiencia cardíaca congestiva, edad \geq 75 años, hipertensión, diabetes mellitus.

BEXABAN® también está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Edoxabán es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa (FXa). Este factor es una serina proteasa que se encuentra en la vía final común de la cascada de coagulación. Edoxabán inhibe el FXa libre y la actividad de la protrombinasa. La inhibición del FXa en la cascada de coagulación reduce la producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos.

Farmacodinamia

Edoxabán produce un inicio rápido de los efectos farmacodinámicos en 1 a 2 horas, lo que corresponde con la exposición máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de edoxabán. Los efectos farmacodinámicos determinados mediante el ensayo de anti-FXa son predecibles y están relacionados con la dosis y la concentración de edoxabán. Como consecuencia de la inhibición del FXa, edoxabán prolonga el tiempo de coagulación en pruebas como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). Si bien los cambios observados en estas pruebas de coagulación son los de esperar con la dosis terapéutica, estos cambios son pequeños y están sujetos a una gran variabilidad. Es por esto que no se recomienda su utilización para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán.

Farmacocinética

Absorción: Edoxabán se absorbe alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 62%. Los alimentos aumentan la concentración máxima en diversos grados, pero tienen un efecto mínimo en la exposición total. La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones no afectó de forma relevante la biodisponibilidad de edoxabán.

Distribución: La disposición es bifásica. El valor medio (DE) del volumen de distribución es de 107 litros (+/-19,9 L). La unión a proteínas plasmáticas in vitro es aproximadamente del 55%. Con la administración una vez al día no hay acumulación clínicamente relevante de edoxabán (cociente de acumulación: 1,14). Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en 3 días.

Biotransformación: La forma predominante en el plasma es edoxabán sin alterar. Edoxabán se metaboliza mediante hidrólisis (mediada por carboxilesterasa 1), conjugación u oxidación por CYP3A4/5 (< 10 %) y tiene tres metabolitos activos: el metabolito predominante (M-4), formado por hidrólisis, es activo y alcanza menos del 10 % de la exposición del compuesto original en sujetos sanos. La exposición a los otros metabolitos es inferior al 5 %. Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo glucoproteína P (P-gp), pero no es un sustrato de los transportadores de recaptación como el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 u OAT3 o el transportador de cationes orgánicos OCT2. Su metabolito activo sí es un sustrato de OATP1B.

Eliminación: En sujetos sanos el aclaramiento total estimado es de 22 (\pm 3) l/hora; el 50 % se elimina por vía renal (11 l/hora). El aclaramiento renal representa aproximadamente el 35 % de la dosis administrada. El metabolismo y la excreción biliar/intestinal representan el resto del aclaramiento. La vida media ($t_{1/2}$) con la administración oral es de 10 a 14 horas.

Linealidad: Edoxabán muestra una farmacocinética aproximadamente proporcional en el rango de dosis de 15 mg a 60 mg en sujetos sanos. No se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales

Pacientes de Edad avanzada

Tras tener en cuenta la función renal y el peso corporal, la edad no afecta de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de edoxabán.

Insuficiencia renal

Las AUC plasmáticas en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min pero sin requerimiento de terapia de reemplazo renal) aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en relación con los sujetos con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal, el perfil metabólico cambia y se forma una mayor cantidad de metabolitos activos. Hay una correlación lineal entre la concentración plasmática de edoxabán y la actividad anti-factor Xa independientemente de la función renal.

Los sujetos con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis peritoneal presentaron una exposición total de un 93 % mayor que los sujetos sanos.

Los modelos farmacocinéticos poblacionales indican que la exposición es aproximadamente dos veces mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/min) que en los pacientes con función renal normal.

En la Tabla 1 se muestra la actividad anti-FXa de edoxabán según la categoría de aclaramiento de creatinina para cada indicación.

Tabla 1: Actividad anti-FXa de edoxabán según el aclaramiento de creatinina

Dosis de edoxabán	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Actividad anti-factor Xa de edoxabán posdosis (UI/ml) ¹	Actividad anti-factor Xa de edoxabán predosis (UI/ml) ²
	Mediana [intervalo 2,5-97,5 %]		
<i>Prevención del ictus y de la embolia sistémica: fibrilación auricular no valvular</i>			
30 mg una vez al día	≥ 30 a ≤ 50	2,92 [0,33-5,88]	0,53 [0,11-2,06]
60 mg una vez al día*	> 50 a ≤ 70	4,52 [0,38-7,64]	0,83 [0,16-2,61]
	> 70 a ≤ 90	4,12 [0,19-7,55]	0,68 [0,05-2,33]
	> 90 a ≤ 110	3,82 [0,36-7,39]	0,6 [0,14-3,57]
	> 110 a ≤ 130	3,16 [0,28-6,71]	0,41 [0,15-1,51]
	> 130	2,76 [0,12-6,10]	0,45 [0,00-3,10]

<i>Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de las mismas</i>			
30 mg una vez al día	≥ 30 a ≤ 50	2,21 [0,14-4,47]	0,22 [0,00-1,09]
60 mg una vez al día*	> 50 a ≤ 70	3,42 [0,19-6,13]	0,34 [0,00-3,10]
	> 70 a ≤ 90	2,97 [0,24-5,82]	0,24 [0,00-1,77]
	> 90 a ≤ 110	2,82 [0,14-5,31]	0,20 [0,00-2,52]
	> 110 a ≤ 130	2,64 [0,13-5,57]	0,17 [0,00-1,86]
	> 130	2,39 [0,10-4,92]	0,13 [0,00-2,43]

*Reducción de la dosis a 30 mg para pesos corporales bajos ≤ 60 kg o inhibidores de la P-gp concomitantes específicos.

¹ La posdosis es equivalente a la C_{máx} (las muestras posdosis se extrajeron entre 1 y 3 horas después de la administración de edoxabán).

² La predosis es equivalente a la C_{mín}.

Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere un monitoreo rutinario, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-FXa cuantitativo calibrado que puede ayudar en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición de edoxabán pueda ayudar en la toma de decisiones clínicas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver también ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Una sesión de hemodiálisis de 4 horas redujo las exposiciones totales de edoxabán en menos del 9 %.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada presentaron una farmacocinética y farmacodinámica comparables a las del grupo de control de sujetos sanos. No se ha estudiado edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Sexo

Tras tener en cuenta el peso corporal, el pertenecer a uno u otro sexo no tuvo ningún efecto adicional clínicamente significativo en la farmacocinética de edoxabán.

Origen étnico

En un análisis farmacocinético poblacional las exposiciones máxima y total en pacientes asiáticos y pacientes no asiáticos fueron comparables.

Peso corporal

En un análisis farmacocinético poblacional en fibrilación auricular no valvular, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en pacientes con una mediana de peso corporal bajo (55 kg) aumentaron en un 40 % y un 13 %, respectivamente, en comparación con pacientes con una mediana de peso corporal alto (84 kg). En los estudios clínicos de fase III (indicaciones de fibrilación auricular no valvular y de tromboembolismo venoso), a los pacientes con peso corporal ≤ 60 kg se les redujo la dosis en un 50 % y presentaron una eficacia similar y menor sangrado que con warfarina.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

El TP, el RIN, el aPTT y el anti-FXa se correlacionan de forma lineal con las concentraciones de edoxabán.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Posología

Prevención del ACV y de la embolia sistémica (en pacientes con FANV)

La dosis recomendada de BEXABAN[®] es de 60 mg una vez al día.

El tratamiento con BEXABAN[®] debe continuarse a largo plazo.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)

Luego de un tratamiento inicial con un anticoagulante parenteral por un mínimo de 5 días, la dosis recomendada de BEXABAN® es de 60 mg una vez al día. No se deben administrar simultáneamente BEXABAN® y el anticoagulante parenteral inicial.

La duración del tratamiento de la TVP, la EP y la prevención de las recurrencias de estos debe individualizarse después de una evaluación minuciosa del riesgo de sangrado versus el beneficio del tratamiento (ver ADVERTENCIAS). En general, se debe optar por una duración corta del tratamiento (mínimo de 3 meses) en presencia de factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización, etc.), mientras que la duración más prolongada del tratamiento se debería basar en factores de riesgo permanentes, o en la TVP / EP idiopáticas.

Para la FANV y el TVP / EP, la dosis recomendada es de 30 mg de BEXABAN® una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (*clearance* de creatinina 15-50 ml/min).
- Bajo peso corporal (≤ 60 kg).
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

Tabla 2: Resumen de la posología en la FANV y en el TEV (TVP y EP)

Guía de administración		
Dosis recomendada		60 mg una vez al día
Recomendación posológica para pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:		
Insuficiencia renal moderada o severa	clearance de creatinina 15-50 ml/min	30 mg una vez al día
Bajo peso corporal	≤ 60 kg	

Uso concomitante de inhibidores de la glucoproteína P	ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol	
---	---	--

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de BEXABAN®, se debe tomar la dosis inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día de la forma recomendada. El paciente no debe duplicar la dosis prescrita en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Cambio de tratamiento a edoxabán y de edoxabán

La continuidad en el tratamiento anticoagulante es de vital importancia en pacientes con FANV y TEV. Considerando que puede haber situaciones que justifiquen un cambio en el tratamiento anticoagulante, en la Tabla 3 se resumen las recomendaciones para realizar dicho cambio maximizando el tiempo en rango terapéutico.

Tabla 3: Cambio de tratamiento anticoagulante en la FANV y el TEV (TVP y EP)

Cambio a BEXABAN®		
De	A	Recomendación
Antagonistas de la vitamina K (AVK)	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con AVK, e iniciar edoxabán cuando la razón internacional normalizada (RIN) sea menor a 2,5.
Anticoagulantes orales directos (ACOD): - Dabigatrán - Rivaroxabán - Apixabán	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán, e iniciar edoxabán en el horario de la siguiente dosis del ACOD suspendido.
Anticoagulantes parenterales	Edoxabán	No se debe administrar edoxabán simultáneamente con estos medicamentos.
		Subcutáneos (p.ej.: heparina de bajo peso molecular, fondaparinux): interrumpir el tratamiento con el anticoagulante subcutáneo, e iniciar edoxabán en el horario de la siguiente dosis programada de aquél.

		Heparina no fraccionada intravenosa: suspender infusión e iniciar edoxabán 4 horas más tarde.
Cambio de BEXABAN®		
De	A	Recomendación
Edoxabán	AVK	<p>Es muy importante asegurar una anticoagulación correcta en la transición de edoxabán a AVK, minimizando el tiempo fuera de rango terapéutico.</p> <p><i>Opción oral:</i> en pacientes que toman una dosis de 60 mg, administrar una dosis de edoxabán de 30 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>En pacientes que toman una dosis de 30 mg (para uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal de moderada a grave [<i>clearance</i> de creatinina 15-50 ml/min], peso corporal bajo o uso de ciertos inhibidores de la P-gp), administrar una dosis de edoxabán de 15 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>No se debe administrar una dosis de carga de AVK a fin de alcanzar rápidamente un RIN estable de entre 2 y 3. Se recomienda tener en cuenta la dosis de mantenimiento de AVK (si el paciente tomaba previamente un AVK) o utilizar un algoritmo de tratamiento con AVK válido basado en el RIN.</p> <p>Una vez se alcance un RIN $\geq 2,0$, se debe interrumpir la administración de edoxabán.</p> <p>La mayoría de los pacientes (85 %) debe poder alcanzar un RIN $\geq 2,0$ en los 14 días siguientes a la administración concomitante de edoxabán y AVK. Tras 14 días se recomienda interrumpir la administración de edoxabán y continuar ajustando el tratamiento con AVK hasta alcanzar un RIN de entre 2 y 3.</p> <p>Se recomienda que durante los primeros 14 días de tratamiento concomitante se determine el RIN al menos 3 veces justo antes de tomar la dosis diaria de edoxabán para minimizar la influencia de edoxabán en las determinaciones del RIN. El uso de edoxabán junto con AVK puede aumentar el RIN tras la dosis de edoxabán hasta en un 46 %.</p>
		<p><i>Opción parenteral:</i> interrumpir la administración de edoxabán, y administrar un anticoagulante parenteral y AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. Una vez se alcance un RIN estable de $\geq 2,0$, se debe interrumpir la administración del anticoagulante parenteral y continuar la administración de AVK.</p>
Edoxabán	ACOD	Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el ACOD a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.
Edoxabán	Anticoagulantes parenterales	No se deben administrar simultáneamente estos medicamentos.

		Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante parenteral a la hora de la siguiente dosis programada de aquél.
--	--	---

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario reducir la dosis (ver FARMACOCINÉTICA).

Insuficiencia renal: Se debe evaluar la función renal a todos los pacientes, calculando el *clearance* de creatinina antes de iniciar el tratamiento con BEXABAN® para descartar a los pacientes con enfermedad renal terminal (es decir, *clearance* de creatinina < 15 ml/min), y para usar la dosis correcta de BEXABAN® (30 mg una vez al día en los pacientes con *clearance* de creatinina 15-50 ml/min y 60 mg una vez al día en los pacientes con *clearance* de creatinina > 50 ml/min) y cuando se decida utilizar edoxabán en los pacientes con aclaramiento de creatinina elevado (ver PRECUACIONES).

También se debe re-evaluar la función renal cuando se sospeche un cambio en la función renal durante el tratamiento (p. ej., hipovolemia, deshidratación, en caso de uso concomitante con ciertos medicamentos, entre otros).

El método utilizado para calcular la función renal (*clearance* de creatinina en ml/min) durante el desarrollo clínico de edoxabán fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

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

Se recomienda utilizar este método cuando se evalúe el *clearance* de creatinina de los pacientes antes y durante el tratamiento con BEXABAN®.

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50-80 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día.

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) o en diálisis (ver PRECAUCIONES y FARMACOCINÉTICA).

Insuficiencia hepática: Edoxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante (ver CONTRAINDICACIONES). No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver PRECAUCIONES y FARMACOCINÉTICA).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis recomendada de BEXABAN® es de 60 mg una vez al día (ver FARMACOCINÉTICA). BEXABAN® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver PRECAUCIONES).

BEXABAN® debe utilizarse con precaución en pacientes con elevación de enzimas hepáticas (alanina-aminotransferasa [ALT] o aspartato-aminotransferasa [AST] >2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con BEXABAN®, se debe realizar pruebas de función hepática.

Peso corporal: En pacientes con un peso corporal ≤ 60 kg, la dosis recomendada de BEXABAN® es de 30 mg una vez al día (ver FARMACOCINÉTICA).

Sexo: No es necesario reducir la dosis (ver FARMACOCINÉTICA).

Uso de BEXABAN® junto con inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): En pacientes que toman BEXABAN® junto con los siguientes inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, la dosis recomendada de BEXABAN® es de 30 mg una vez al día (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

No es necesario reducir la dosis para el uso concomitante con amiodarona, quinidina o verapamilo (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

No se ha estudiado el uso de edoxaban con otros inhibidores de la P-gp, entre ellos los inhibidores de la proteasa del VIH.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes que se someten a cardioversión: Se puede iniciar o continuar el tratamiento con BEXABAN® en pacientes que puedan precisar cardioversión. Para la cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe comenzar el tratamiento con BEXABAN® al menos 2 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada. La cardioversión se debe realizar como máximo 12 horas después de la dosis de BEXABAN® el día del procedimiento.

Antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado BEXABAN® de la forma prescrita, en todos los pacientes. Las decisiones relacionadas con el comienzo y la duración del tratamiento se deben tomar

siguiendo las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes que se someten a cardioversión.

Forma de administración

BEXABAN® se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos (ver FARMACOCINÉTICA).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sangrado activo clínicamente significativo.
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o enfermedad considerada que presenta un riesgo significativo de sangrado mayor (esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores).
- Hipertensión grave no controlada.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral (ver POSOLOGÍA

Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable (ver ADVERTENCIAS).

- Embarazo y lactancia (ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA).

ADVERTENCIAS

BEXABAN® 15 mg no está indicado como monoterapia ya que puede dar lugar a una disminución de la eficacia. Solo está indicado en el proceso de cambio de BEXABAN® 30 mg (pacientes con al menos un factor de aumento de exposición: ver tabla 2) a AVK, junto con una dosis adecuada de AVK (ver tabla 3).

Riesgo de hemorragia

BEXABAN® aumenta el riesgo de sangrado y puede causar sangrados graves potencialmente mortales. Al igual que otros anticoagulantes, se recomienda utilizar BEXABAN® con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de BEXABAN® se debe interrumpir si se produce una hemorragia grave (ver REACCIONES ADVERSAS y SOBREDOSIS).

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del

inicio del tratamiento (ver REACCIONES ADVERSAS). Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la tensión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

El efecto anticoagulante de BEXABAN® no se puede controlar de manera fiable con análisis de laboratorio convencionales.

No se dispone de ningún antídoto específico para revertir el efecto de BEXABAN® (ver SOBREDOSIS).

La hemodiálisis no contribuye de forma significativa a la eliminación de BEXABAN® (ver FARMACOCINÉTICA).

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

El uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia puede aumentar el riesgo de sangrado. Estos incluyen el AAS, los inhibidores plaquetarios P2Y12, otros antitrombóticos, el tratamiento fibrinolítico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Válvulas cardíacas protésicas y estenosis mitral de moderada a grave

No se ha estudiado edoxabán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, en pacientes durante los 3 primeros meses tras la implantación de una válvula cardíaca bioprotésica, con o sin fibrilación auricular, o en pacientes con estenosis mitral de moderada a grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de BEXABAN® en estos pacientes.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda BEXABAN® como una alternativa a la HNF en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de edoxabán en el tratamiento y/o prevención del TEV en pacientes con cáncer activo.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de ACOD (como edoxabán) en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con “triple positividad” (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con AVK.

PRECAUCIONES

Parámetros de coagulación de laboratorio

Aunque el tratamiento con BEXABAN® no requiere un monitoreo rutinario, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-factor Xa (anti-FXa) cuantitativo calibrado, que puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en situaciones concretas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver también FARMACOCINÉTICA).

BEXABAN® prolonga las pruebas de coagulación convencionales como el tiempo de protrombina (TP), el RIN y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), como consecuencia de la inhibición del factor Xa (FXa). Sin embargo, los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica prevista son pequeños, y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de BEXABAN® dado su alto grado de variabilidad.

Efectos en los marcadores de coagulación al cambiar de rivaroxabán, dabigatrán o apixabán a edoxabán

En los estudios de farmacología clínica los sujetos sanos recibieron durante 3 días 20 mg de rivaroxabán (una vez al día), 150 mg de dabigatrán (dos veces al día) o 5 mg de apixabán (dos veces al día), seguidos de una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4. Se determinó el efecto en el TP y en otros biomarcadores de coagulación (p. ej., anti-FXa, aPTT). Tras cambiar a edoxabán el día 4, el TP fue equivalente al del día 3 con rivaroxabán y apixabán. En el caso de dabigatrán se observó una mayor actividad del aPTT tras la administración de edoxabán con el tratamiento previo con dabigatrán en comparación con la actividad observada tras el tratamiento con edoxabán solo. Se considera que esto se debe al efecto residual del tratamiento con dabigatrán; sin embargo, esto no dio lugar a una prolongación del tiempo de sangrado. En función de estos datos, al cambiar de estos anticoagulantes a edoxabán, la primera dosis de edoxabán se puede iniciar a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante previo (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Interacciones Medicamentosas

Edoxabán se absorbe predominantemente en el tracto gastrointestinal superior. Por lo tanto, es posible que los medicamentos o las enfermedades que aumenten

el vaciado gástrico y la motilidad intestinal reduzcan la disolución y la absorción de BEXABAN®.

Inhibidores de la P-gp

Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. En los estudios farmacocinéticos la administración de edoxabán junto con los inhibidores de la P-gp (p.ej., ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina o verapamilo) produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de edoxabán. El uso de BEXABAN® junto con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol requiere una reducción de la dosis a 30 mg una vez al día. Según los datos clínicos, el uso de BEXABAN® junto con quinidina, verapamilo o amiodarona no requiere ninguna reducción de la dosis (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

No se ha estudiado el uso de edoxabán con otros inhibidores de la P-gp, incluidos los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se debe administrar la dosis de 30 mg de BEXABAN® una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- Ciclosporina: la administración simultánea de una dosis única de 500 mg de ciclosporina con una dosis única de 60 mg de edoxabán aumentó el AUC y la concentración máxima en suero ($C_{máx}$) de edoxabán en un 73 % y un 74 %, respectivamente.
- Dronedarona: la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 5 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 46 %, respectivamente.

- Eritromicina: la administración de 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante 8 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 7 aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de edoxabán en un 85 % y un 68 %, respectivamente.
- Ketoconazol: la administración de 400 mg de ketoconazol una vez al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4 aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de edoxabán en un 87 % y un 89 %, respectivamente.

Se recomienda la dosis de 60 mg de BEXABAN[®] una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- Quinidina: la administración de 300 mg de quinidina una vez al día los días 1 y 4 y tres veces al día los días 2 y 3, junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 3, aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de edoxabán durante 24 horas en un 77 % y un 85 %, respectivamente.
- Verapamilo: la administración de 240 mg de verapamilo una vez al día durante 11 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 10 aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de edoxabán en aproximadamente un 53 %.
- Amiodarona: la administración de 400 mg de amiodarona una vez al día junto con 60 mg de edoxabán una vez al día aumentó el AUC en un 40 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 66 %. Esto no se consideró clínicamente significativo. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en fibrilación auricular no valvular, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares en los sujetos con y sin el uso concomitante de amiodarona.

Inductores de la P-gp

La administración conjunta de edoxabán y el inductor de la P-gp rifampicina produjo una disminución del AUC media de edoxabán y una disminución de la

vida media, con posibles disminuciones de sus efectos farmacodinámicos. El uso simultáneo de edoxabán y otros inductores de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una disminución de la concentración plasmática de edoxabán. BEXABAN® se debe utilizar con precaución cuando se administre junto con inductores de la P-gp.

Sustratos de la P-gp

Digoxina: la administración de 60 mg de edoxabán una vez al día los días 1 a 14 con la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 0,25 mg de digoxina dos veces al día (días 8 y 9) y de 0,25 mg una vez al día (días 10 a 14) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de edoxabán en un 17 %, sin ningún efecto significativo en el AUC o en el aclaramiento renal en estado estacionario. Al examinar también los efectos de edoxabán en la farmacocinética de digoxina, la $C_{\text{máx}}$ de digoxina aumentó en un 28 % aproximadamente y el AUC en un 7 %. Esto no se consideró clínicamente relevante. No es necesario modificar la dosis cuando se administra BEXABAN® con digoxina.

Anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE e ISRS/IRSN

Anticoagulantes: la administración conjunta de BEXABAN® con otros anticoagulantes está contraindicada debido al aumento del riesgo de sangrado (ver CONTRAINDICACIONES).

AAS: la administración conjunta de AAS (100 mg o 325 mg) y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. La administración conjunta de altas dosis de AAS (325 mg) aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de edoxabán en estado estacionario en un 35 % y un 32 %, respectivamente. No se recomienda el uso simultáneo crónico de altas dosis de

AAS (325 mg) con BEXABAN®. La administración concomitante de dosis mayores de 100 mg de AAS debe realizarse únicamente con supervisión médica.

En los estudios clínicos se permitió el uso concomitante de AAS (dosis bajas \leq 100 mg/día), otros antiplaquetarios y tienopiridinas y se produjo un aumento del sangrado mayor de aproximadamente 2 veces en comparación con el uso no concomitante, aunque la incidencia fue similar en los grupos de edoxabán y warfarina. La administración conjunta de una dosis baja de AAS (\leq 100 mg) no afectó a la exposición máxima o total de edoxabán ni después de una dosis única ni en el estado estacionario.

Se puede administrar BEXABAN® conjuntamente con dosis bajas de AAS (\leq 100 mg/día).

Inhibidores plaquetarios: en un estudio clínico el uso concomitante de tienopiridinas (p. ej., clopidogrel) en monoterapia produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante, aunque el riesgo de sangrado fue menor con edoxabán que con warfarina.

La experiencia relativa al uso de edoxabán con terapia de doble antiagregación o con fibrinolíticos es muy limitada.

AINE: la administración conjunta de naproxeno y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. Naproxeno no tuvo ningún efecto en la $C_{m\acute{a}x}$ o en el AUC de edoxabán. En los estudios clínicos, la administración conjunta de AINE produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante. No se recomienda el uso crónico de AINE con BEXABAN®.

ISRS/IRSN: al igual que sucede con otros anticoagulantes, existe la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto descrito sobre las plaquetas.

Efecto de edoxabán en otros medicamentos

Edoxabán no produjo efectos clínicamente relevantes al ser administrado junto a digoxina (aumentó la $C_{máx}$ en un 28 %, el AUC no se vio afectada), quinidina (no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ y el AUC) o verapamilo (redujo la $C_{máx}$ y el AUC en un 14 % y 16 %, respectivamente).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o fototoxicidad.

Edoxabán a dosis más altas produjo hemorragia vaginal en ratas y conejos, pero no afectó al rendimiento reproductor de las ratas progenitoras.

En las ratas no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras. En los estudios de reproducción en animales, los conejos mostraron una mayor incidencia de alteraciones de la vesícula biliar con la dosis de 200 mg/kg, que es aproximadamente 65 veces mayor que la dosis máxima recomendada en seres humanos de 60 mg/día en función del área de superficie corporal total en mg/m^2 . Se produjo un incremento de las pérdidas postimplantación en ratas con 300 mg/kg/día (aproximadamente 49 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos) y en conejos con 200 mg/kg/día

(aproximadamente 65 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos), respectivamente.

Edoxabán se excretó en la leche materna de las ratas lactantes.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con BEXABAN®.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Debido a la posible toxicidad para la reproducción, el riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que edoxabán atraviesa la barrera placentaria, BEXABAN® está contraindicado durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES).

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que edoxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, BEXABAN® está contraindicado durante la lactancia (ver CONTRAINDICACIONES). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con edoxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en seres humanos.

Pacientes de edad avanzada

La administración conjunta de BEXABAN® y ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución debido al riesgo potencialmente mayor de sangrado (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina > 50-80 ml/min), moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y grave (clearance de creatinina < 30 ml/min pero sin requerimiento de diálisis) las áreas bajo la curva (AUC) plasmáticas aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN para ajuste de dosis).

No se recomienda el uso de BEXABAN® en pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA).

Función renal en pacientes con FANV

Se observó una tendencia a una menor eficacia de edoxabán con el aumento del clearance de creatinina en comparación con warfarina bien controlada (ver FARMACODINAMIA). Por lo tanto, únicamente se debe utilizar edoxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular y un clearance de creatinina elevado después de una evaluación minuciosa del riesgo de acontecimientos tromboembólicos y de sangrado del paciente.

Evaluación de la función renal: se debe vigilar el clearance de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes, y posteriormente cuando esté clínicamente indicado (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática

No se recomienda BEXABAN® en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA).

BEXABAN® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad fue excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, BEXABAN® se debe utilizar con precaución en esta población (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Antes de iniciar el tratamiento con BEXABAN®, se deben realizar pruebas de la función hepática.

Se recomienda vigilar periódicamente la función hepática en los pacientes tratados con BEXABAN® durante más de 1 año.

Interrupción en caso de cirugía y otras intervenciones

En caso de intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos que requieran interrumpir la anticoagulación para reducir el riesgo de sangrado, se recomienda suspender la administración de BEXABAN® lo antes posible, preferiblemente un mínimo de 24 horas antes de la intervención.

A la hora de decidir si se debe retrasar un procedimiento hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la última dosis de BEXABAN®, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Una vez realizada la intervención quirúrgica o procedimiento, se debe reiniciar lo más pronto posible la administración de BEXABAN®, siempre que se haya establecido una hemostasia adecuada, teniendo en cuenta que el tiempo hasta el inicio del efecto terapéutico anticoagulante es de 1-2 horas. Si no se pueden administrar medicamentos orales durante o después de la intervención quirúrgica, se recomienda contemplar la administración de un anticoagulante parenteral, y luego cambiar a BEXABAN® oral una vez al día (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de edoxabán se basa en dos estudios de fase III (21.105 pacientes con FANV y 8292 pacientes con TEV) y en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento con edoxabán son epistaxis (7,7 %), hematuria (6,9 %) y anemia (5,3 %).

El sangrado puede producirse en cualquier lugar y puede ser grave e incluso mortal.

En la Tabla 4 se facilita un listado de las reacciones adversas de los dos estudios pivotaes de fase III en pacientes con TEV y con FANV combinadas para las dos indicaciones y las reacciones adversas farmacológicas identificadas en el ámbito poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado en función de

su frecuencia en: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Listado de las reacciones adversas de los estudios de FANV y TEV

Clasificación órgano /sistema	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Sangre y Sistema linfático	Anemia	Trombocitopenia	
Sist. Inmunológico		Hipersensibilidad	Anafilaxis Edema alérgico
Sist. Nervioso	Mareos Cefalea	Hemorragia intracraneal	Hemorragia subaracnoidea
Ocular		Hemorragia conjuntival, escleral, intraocular	
Cardíaco			Hemorragia pericárdica
Vascular		Otra hemorragia	
Respiratorio, torácico, mediastinal	Epistaxis.	Hemoptisis	
Gastrointestinal	Nauseas. Dolor abdominal. Hemorragia gastrointestinal alta o baja. Hemorragia bucal o faríngea		Hemorragia retroperitoneal
Hepatobiliar	Aumento de bilirrubinemia. Aumento de gammaglutamil-transferasa.	Aumento de fosfatasa alcalina. Aumento de transaminasas.	
Piel y tejido celular subcutáneo (TCS)	Prurito. Exantema. Hemorragia cutánea y TCS.		
Musculoesquelético			Hemorragia intramuscular (sin sme. compartimental). Hemorragia intraarticular.
Renal / Urinario	Hematuria macroscópica. Hemorragia uretral.		
Sist. Reproductor y mama	Hemorragia vaginal ¹		
Generales y alteración en sitio de administración	Hemorragia en sitio de punción		

Estudios complementarios	Alteración en los estudios de función hepática		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		Hemorragia en sitio de cirugía.	Hemorragia subdural. Hemorragia por procedimiento médico.

- 1- Las tasas de notificación se basan en la población femenina de los estudios clínicos. El sangrado vaginal se notificó con frecuencia en mujeres menores de 50 años, mientras que fue poco frecuente en mujeres mayores de 50 años.

Anemia hemorrágica

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de edoxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con medicamentos que afecten a la hemostasia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o “shock” de causa desconocida.

Se han notificado con edoxabán complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/in dex.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de

GADORS.A vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis con BEXABAN® puede producir hemorragias. La experiencia con casos de sobredosis es muy limitada. No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de edoxabán.

Se puede considerar la administración temprana de carbón activado en caso de sobredosis por BEXABAN® para reducir la absorción. Esta recomendación se basa en el tratamiento estándar de sobredosis por medicamentos y en los datos disponibles con compuestos similares, ya que el uso de carbón activado para reducir la absorción de edoxabán no se ha estudiado específicamente en el programa clínico de edoxabán.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

Tratamiento de la hemorragia

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con BEXABAN[®], se debe retrasar la siguiente administración o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Edoxabán tiene una vida media de entre 10 y 14 horas aproximadamente (ver FARMACOCINÉTICA). Las medidas terapéuticas se deben individualizar según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo, en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reposición de líquidos, soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o de la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

En caso de hemorragia potencialmente mortal que no se pueda controlar con medidas tales como transfusiones o hemostasia, la administración de un concentrado de complejo de protrombina (CCP) de 4 factores a 50 UI/kg ha demostrado revertir los efectos de edoxabán 30 minutos después de finalizar la perfusión.

Asimismo, se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, hay una experiencia clínica limitada con el uso de este producto en pacientes que reciben edoxabán.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de BEXABAN®.

No hay experiencia con antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en pacientes tratados con edoxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con hemostáticos sistémicos (desmopresina, aprotinina) en pacientes tratados con edoxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que BEXABAN® sea dializable.

PRESENTACIONES

BEXABAN® 15 se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

BEXABAN® 30 se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

BEXABAN® 60 se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS”**

Gador S.A. Darwin 429- C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias
Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión:/.....



ABENIACAR Adelmo Federico
CUIL 20040940864



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BEXABAN® 15

EDOXABAN 15 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

GADOR S.A.

LOTE:

VENCIMIENTO:



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BEXABAN® 30

EDOXABAN 30 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

GADOR S.A.

LOTE:

VENCIMIENTO:



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BEXABAN® 60

EDOXABAN 60 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

GADOR S.A.

LOTE:

VENCIMIENTO:



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

BEXABAN® 15

EDOXABAN 15 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **BEXABAN® 15** contiene:

Edoxaban (como Edoxaban tosilato monohidrato 20,205 mg) 15 mg

Excipientes:

Hidroxipropilcelulosa 3,050 mg

Manitol 49,395 mg

Almidón pregelatinizado 21,000 mg

Crospovidona 5,350 mg

Estearato de magnesio vegetal 1,000 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cP 0,550 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cP 0,550 mg

Dióxido de Titanio 0,575 mg

Polisorbato 80 0,018 mg

Polietilenglicol 400 0,147 mg

Óxido de Hierro Amarillo CI N°77492 0,127 mg

Óxido de Hierro Rojo CI N°77491 0,013 mg

Goma laca 0,002 mg

Cera blanca 0,001 mg

Cera carnauba 0,001 mg

POSOLOGIA: Según prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONSERVACIÓN: Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

LOTE:

VENCIMIENTO:



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

BEXABAN® 30

EDOXABAN 30 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **BEXABAN® 30** contiene:

Edoxaban (como Edoxaban tosilato monohidrato 40,410 mg) 30 mg

Excipientes:

Hidroxipropilcelulosa 6,100 mg

Manitol 98,790 mg

Almidón pregelatinizado 42,000 mg

Crospovidona 10,700 mg

Estearato de magnesio vegetal 2,000 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cP 1,158 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cP 1,158 mg

Dióxido de Titanio 1,211 mg

Polisorbato 80 0,039 mg

Polietilenglicol 400 0,310 mg

Óxido de Hierro Rojo CI N°77491 0,104 mg

Goma laca 0,002 mg

Cera blanca 0,001 mg

Cera carnauba 0,001 mg

POSOLOGIA: Según prescripción médica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONSERVACIÓN: Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

LOTE:

VENCIMIENTO:



HILAL Rosana Maria
CUIL 27213100233



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 03 DE SEPTIEMBRE DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 6505

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59528**

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: GADOR SA

Nº de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BEXABAN 30

Nombre Genérico (IFA/s): EDOXABAN

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

EDOXABAN 30 mg COMO EDOXABAN TOSILATO MONOHIDRATO 40,41 mg
--

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILCELULOSA 6,1 mg NÚCLEO 1
MANITOL 98,79 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 42 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 10,7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 2 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3CP 1,158 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6CP 1,158 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,211 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,039 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 0,31 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,104 mg CUBIERTA 1
GOMA LACA 0,002 mg CUBIERTA 2
CERA BLANCA 0,001 mg CUBIERTA 2
CERA CARNAUBA 0,001 mg CUBIERTA 2

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo 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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AF03

Acción terapéutica: Agente antitrombótico; inhibidor directo del factor Xa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BEXABAN® está indicado para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos, insuficiencia cardíaca congestiva, edad mayor o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus. BEXABAN® también está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

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
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	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
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BEXABAN 60

Nombre Genérico (IFA/s): EDOXABAN

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

EDOXABAN 60 mg COMO EDOXABAN TOSILATO MONOHIDRATO 80,82 mg

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILCELULOSA 12,2 mg NÚCLEO 1
 MANITOL 197,58 mg NÚCLEO 1
 ALMIDON PREGELATINIZADO 84 mg NÚCLEO 1
 CROSPROVIDONA 21,4 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 4 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3CP 2,265 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6CP 2,265 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 2,369 mg CUBIERTA 1
 POLISORBATO 80 0,076 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 400 0,606 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,4 mg CUBIERTA 1
 GOMA LACA 0,002 mg CUBIERTA 2
 CERA BLANCA 0,001 mg CUBIERTA 2
 CERA CARNAUBA 0,001 mg CUBIERTA 2

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

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



Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: B01AF03

Acción terapéutica: Agente antitrombótico; inhibidor directo del factor Xa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BEXABAN® está indicado para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos, insuficiencia cardíaca congestiva, edad mayor o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus. BEXABAN® también está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

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
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	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
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	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
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BEXABAN 15

Nombre Genérico (IFA/s): EDOXABAN

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

EDOXABAN 15 mg COMO EDOXABAN TOSILATO MONOHIDRATO 20,205 mg

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

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILCELULOSA 3,05 mg NÚCLEO 1
 MANITOL 49,395 mg NÚCLEO 1
 ALMIDON PREGELATINIZADO 21 mg NÚCLEO 1
 CROSPROVIDONA 5,35 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 1 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3CP 0,55 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6CP 0,55 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 0,575 mg CUBIERTA 1
 POLISORBATO 80 0,018 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 400 0,147 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,127 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,013 mg CUBIERTA 1
 GOMA LACA 0,002 mg CUBIERTA 2
 CERA BLANCA 0,001 mg CUBIERTA 2
 CERA CARNAUBA 0,001 mg CUBIERTA 2

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

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

Código ATC: B01AF03

Acción terapéutica: Agente antitrombótico; inhibidor directo del factor Xa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BEXABAN® está indicado para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos, insuficiencia cardíaca congestiva, edad mayor o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus. BEXABAN® también está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

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
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	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
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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
GADOR S.A	2592/2020	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000539-20-4



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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