República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2634-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Diciembre de 2018

Referencia: EX–2018-37267167-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX–2018-37267167-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DABIDANE 75 - DABIDANE 110 – DABIDANE 150 / DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, DABIDANE 75: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 86,48 mg; DABIDANE 110: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 126,84 mg; DABIDANE 150: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 172,96 mg; aprobada por Certificado Nº 57.901.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DABIDANE 75 - DABIDANE 110 – DABIDANE 150 / DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, DABIDANE 75: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 86,48 mg; DABIDANE 110: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 126,84 mg; DABIDANE 150: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 172,96 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo DABIDANE 75: IF-2018-52148672-APN-DERM#ANMAT; Rótulo DABIDANE 110: IF-2018-52148286-APN-DERM#ANMAT; Rótulo DABIDANE 150: IF-2018-52147666-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-52146668-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF2018-52147215-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.901 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y rótulos, prospectos e Información para el paciente.

EX–2018-37267167-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.12.14 11:27:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.14 22:43:32 -03'00'

Laboratorio Eczane

PROYECTO DE ROTULO

DABIDANE® 75 mg
DABIGATRAN ETEXILATO
Cápsula dura

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato 86,475 mg (como Dabigatran Etexilato 75 mg) excipientes c.s.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

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

MANTENER ESTE Y OTROS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONTENIDO 10 capsulas duras*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.901

Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires
Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico
Tel / Fax 011 5263 9727
www.eczane.com.ar
Elaborado en Dean Funes 353 – Avellaneda.

*Mismo texto para las presentaciones de 30 y de 60 capsulas duras

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P 11901

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52148672-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 17 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-37267167, Rótulo DABIDANE 75, Certificado Nº57901

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:38:51 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:38:55 -03'00'

Laboratorio Eczane

PROYECTO DE ROTULO

DABIDANE® 110 mg
DABIGATRAN ETEXILATO
Cápsula dura

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato 126,83 mg (como Dabigatran Etexilato 110 mg) excipientes c.s.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

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

MANTENER ESTE Y OTROS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONTENIDO 10 capsulas duras*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.901

Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires
Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico
Tel / Fax 011 5263 9727
www.eczane.com.ar
Elaborado en Dean Funes 353 – Avellaneda.

*Mismo texto para las presentaciones de 30 y de 60 capsulas duras

JOSE LUIS CAMBIASO
DIRECTOR TECNICO
M.P. 11971

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52148286-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 17 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-37267167, Rótulo DABIDANE 110, Certificado Nº57901

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:38:12 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:38:13 -03'00'

Laboratorio Eczane

PROYECTO DE ROTULO

DABIDANE® 150 mg
DABIGATRAN ETEXILATO
Cápsula dura

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato 172,95 mg (como Dabigatran Etexilato 150 mg) excipientes c.s.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

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

MANTENER ESTE Y OTROS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONTENIDO 10 capsulas duras*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.901

Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires
Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico
Tel / Fax 011 5263 9727
www.eczane.com.ar
Elaborado en Dean Funes 353 – Avellaneda.

*Mismo texto para las presentaciones de 30 y de 60 capsulas duras

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11901

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52147666-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 17 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-37267167, Rótulo DABIDANE 150, Certificado Nº57901.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:37:12 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:37:16 -03'00'

Laboratorio Eczane

PROYECTO DE PROSPECTO

DABIDANE®
DABIGATRAN ETEXILATO
Cápsula dura
150 mg - 110 mg - 75 mg

Venta Bajo Receta | Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Dabidane® 150 mg

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato 172,95 mg (como Dabigatran Etexilato 150 mg) Celulosa microcristalina 90 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 23,70 mg, Lauril sulfato de sodio 0,86 mg, Talco 3,60 mg, Acido tartarico 87,20 mg; Dioxido de titanio 5,54 mg, FD&C Blue 2/Ingigo carmine 0,054 mg, Carragenatos 0,342 mg, Cloruro de potasio 0,5201 mg, Agua 4,5 mg, Hipromelosa 79,2382 mg

Dabidane® 110 mg

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato 126,83 mg (como Dabigatran Etexilato 110 mg) Celulosa microcristalina 66 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 17,38 mg, Lauril sulfato de sodio 0,63 mg, Talco 2,64 mg, Acido tartarico 63,95 mg; Dioxido de titanio 4,2 mg, FD&C Blue 2/Ingigo carmine 0,105 mg, Carragenatos 0,2238 mg, Cloruro de potasio 0,4041 mg, Agua 3,5 mg, Hipromelosa 61,5673 mg

Dabidane® 75 mg

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato 86,475 mg (como Dabigatran Etexilato 75 mg) Celulosa microcristalina 45 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 11,85 mg, Lauril sulfato de sodio 0,43 mg, Talco 1,80 mg, Acido tartarico 43,60 mg; Dioxido de titanio 3,60 mg, Carragenatos 0,1921 mg, Cloruro de potasio 0,347 mg, Agua 3 mg, Hipromelosa 52,8611 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticoagulante

Código ATC: B01AE07

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 18559 - M.P 11901

INDICACIONES

- Prevención de episodios tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor.
- Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada.
- Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para el diagnóstico del

IF-2018-52135368-APN-DGRMNMMT

JOSE LUIS CARRASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 18559 - M.P 11901

riesgo de hemorragia; esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinada en el valle está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, es de 70,8 ng/ml, con un rango de 35,2-162 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).
La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán), es de aproximadamente 22,0 ng/ml, con un rango de 13,0-35,7 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Un estudio que evaluó la absorción post-operatoria de dabigatrán etexilato, 1-3 horas luego de la cirugía, demostró una absorción relativamente lenta comparada con la de voluntarios sanos, mostrando un perfil plano de concentración plasmática-tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas altas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración, o a las 7 a 9 horas en el periodo post-operatorio (Estudio BISTRO). Sin embargo, se nota que los factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos significarán que una proporción de pacientes experimentará un retraso en la absorción independiente de la formulación oral del fármaco. Aunque este estudio no predice si el deterioro en la absorción persiste con las dosis subsiguientes, se demostró en un estudio posterior que la absorción lenta y retrasada está presente habitualmente sólo en el día de la cirugía. En los días subsiguientes la absorción de dabigatrán es rápida con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas a las 2 horas después de la administración del fármaco.
Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.
La biodisponibilidad oral puede incrementarse en un 37% en comparación con la formulación de la capsula de referencia al tomar los pellets sin la cubierta de

EX-2018-62045598-APN-DGRMIMNMAT

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 16559 - M.P. 11901

integridad de las cápsulas debe preservarse siempre en la utilización clínica para evitar el aumento no intencionado de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por tanto, se debe indicar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los pellets solos (p. ej. Espolvoreados sobre la comida o en bebidas).

Distribución

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

La Cmáx y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas respecto al tiempo son proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán presentan una vida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una vida media final de aproximadamente 12-14 horas. La vida media fue independiente de la dosis. La vida media se alarga si la función renal está afectada.

Vida media de dabigatrán en sujetos sanos y sujetos con función renal deteriorada:

Tasa de filtrado glomerular (ClCr)	gPromedio (gCV% rango) Vida Media
[mL/min]	[h]
> 80	13.4 (25.7%; 11.0-21.6)
>50 - ≤ 80	15.3 (42.7%; 11.7-34.1)
>30 - ≤ 50	18.4 (18.5%; 13.3-23.0)
≤ 30	27.2 (15,3%; 21.6-35.0)

Biotransformación

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

El dabigatrán es conjugado formando acil-glucurónidos farmacológicamente activos y se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de Dabigatrán son aproximadamente 3 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr entre 30-50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal severa (ClCr 10 – 30 ml/min), la exposición (ABC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la vida media

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P 11901

aproximadamente 2 veces más larga que la observada en una población sin insuficiencia renal. Se investigó la depuración de dabigatrán con hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal terminal sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con una velocidad de flujo del dializado de 700 ml/min, durante cuatro horas, y un flujo sanguíneo de 200 ml/min o 350-390 ml/min, lo cual llevó a la eliminación del 50% o del 60% de las concentraciones de dabigatrán libre o total, respectivamente. La cantidad del medicamento depurada con la diálisis es proporcional al flujo sanguíneo. La actividad anticoagulante del dabigatrán disminuyó al disminuir las concentraciones plasmáticas y la relación PK/PD no se vio afectada por el procedimiento.

Pacientes de edad avanzada.

Los pacientes de edad avanzada muestran un incremento del 40% al 60% de la ABC y de más del 25% de la Cmáx en comparación con sujetos jóvenes.

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

Insuficiencia hepática

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

Peso corporal

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

Sexo

No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con fibrilación auricular, las mujeres tuvieron en promedio valores 30% más altos en las concentraciones mínimas y en las concentraciones post dosis.

Este hallazgo careció de relevancia clínica.

Prevención de los eventos de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La exposición al fármaco en los estudios de prevención primaria del TEV fue aproximadamente 40% a 50% mayor en los pacientes de sexo femenino.

Este hallazgo careció de relevancia clínica.

Origen étnico

JOSE LUIS CAMBIAGO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 18558 - M.P. 11001

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

Interacciones farmacocinéticas

El profármaco dabigatrán etexilato, pero no asi el dabigatrán, es un sustrato de la bomba transportadora de eflujo llamada glicoproteína P (gp-P).
La administración concomitante de los de inhibidores del transportador de la gp-P (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina, dronedarona, ticagrelor y ketoconazol) e inductores (rifampicina) no conducen a ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

DABIDANE® puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de DABIDANE® deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la llegada al estómago.
En caso de síntomas gastrointestinales, se recomienda que la toma de DABIDANE® se realice junto con una de las comidas principales y/o con un inhibidor de la bomba de protones, como ser pantoprazol. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar.

DABIDANE® debería ser administrado en forma regular para optimizar su efectividad. Se debería evitar toda discontinuación temporaria sin la consulta con el médico.

Adultos

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a una cirugía ortopédica mayor:

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

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) luego de cirugía de reemplazo de rodilla:

El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de 1 - 4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas de 110 mg (220 mg) una vez al día durante un total de 10 días. Si la hemostasia no es adecuada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas una vez por día.

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) luego de la cirugía de reemplazo de cadera:

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11901

El tratamiento con DABIDANE® debe iniciarse por vía oral dentro de las 1 – 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única de 110 mg y posteriormente continuarse con 2 cápsulas de 110 mg (220 mg) una vez por día durante un total de 28 – 35 días. En caso de que la hemostasia no sea adecuada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas una vez por día.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
La dosis diaria recomendada de DABIDANE® es de 300 mg vía oral administrada en cápsulas de 150 mg, dos veces al día. El tratamiento debería continuarse en forma indefinida.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
La dosis diaria recomendada de DABIDANE® es de 300 mg vía oral administrada en cápsulas de 150 mg, dos veces al día, luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debería continuarse por un lapso de hasta 6 meses.

Prevención de trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
La dosis diaria recomendada de DABIDANE® es de 300 mg vía oral administrada en cápsulas de 150 mg, dos veces al día. El tratamiento debería continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada caso en particular.

Niños

DABIDANE® no ha sido investigado en pacientes <18 años de edad, por lo cual no se recomienda el tratamiento con DABIDANE® en esta población.

Insuficiencia Renal

En todos los pacientes:
• Antes de iniciar el tratamiento con DABIDANE® se debe evaluar la función renal calculando el clearance de creatinina (ClCr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal severa (es decir, ClCr < 30 ml/min). No hay datos que avalen el uso en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo que el tratamiento DABIDANE® no está recomendado en esta población.

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

Dabigatrán puede ser dializado, existe una evidencia clínica limitada para demostrar la utilidad de este enfoque en los estudios clínicos.

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superior a 30 ml/min. La dosis recomendada de DABIDANE® es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg.

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superior a 30 ml/min. La dosis recomendada de DABIDANE® es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe ser evaluada por lo menos una vez al año. No es necesario ajustar la dosis, los pacientes deberían ser tratados con una dosis diaria oral de 300 mg, administrada en cápsulas de 150 mg dos veces al día. En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr 15-30 ml/min), la dosis diaria oral recomendada es 150 mg, administrada en cápsulas de 75 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superior a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe ser evaluada por lo menos una vez al año. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con valores de función renal (ClCr) superior a 30 ml/min. Los pacientes deberían ser tratados con una dosis diaria oral de 300 mg, administrada en cápsulas de 150 mg dos veces al día.

<u>Uso concomitante de DABIDANE® con inhibidores fuertes de la glicoproteína-P (gp-P)</u>

Inhibidores de la gp-P como el verapamilo, quinidina y amiodarona podrían incrementar la exposición sistémica al dabigatrán. El uso combinado con ketoconazol oral está contraindicado.

JOSE LUIS CABEZAGO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11901

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:

Debe reducirse la dosis de DABIDANE® a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mgen aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante. Debe evitarse el comienzo del tratamiento con verapamilo en pacientes que se han sometido a cirugía ortopédica mayor ya tratados con DABIDANE®. También, debe evitarse el inicio del tratamiento simultáneo con DABIDANE® y verapamilo.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes recibiendo en forma concomitante amiodarona, quinidina o verapamilo. Los pacientes deben tratarse con una dosis diaria oral de 300 mg administrada en cápsulas, 150 mg dos veces al día.

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:

No es necesario ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:

No es necesario ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas de 150 mg dos veces al día.

<u>Pacientes de edad avanzada</u>

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

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:

En las personas mayores de 75 años, DABIDANE debería ser administrado con precaución y debería considerarse una dosis diaria de 150 mg, administrada como dos cápsulas de 75 mg

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10555 - M.P. 11901

una vez al día, debido a que con frecuencia, el aumento de la edad se relaciona con deterioro de la función renal.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
Las personas mayores de 80 años de edad deben ser tratadas con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como cápsulas de 110 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
No es necesario ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
No es necesario ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas de 150 mg dos veces al día.

Insuficiencia hepática

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

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugia ortopédica mayor:
Los pacientes con disfunción hepática moderada y severa (clasificación Child-Pugh B y C) o enfermedad hepática que se espera que tenga algún impacto sobre la sobrevida o con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de normalidad (LSN), se excluyeron de los ensayos clínicos.

Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo a la elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el LSN o hepatitis A, B o C.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
Se excluyeron de los ensayos clínicos a los pacientes con disfunción hepática moderada y severa (clasificación Child-Pugh B y C) o enfermedad hepática que se espera que tenga algún

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10555 - M.P. 11901

impacto sobre la sobrevida o con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de normalidad (LSN).

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:

Se excluyeron de los ensayos clínicos a los pacientes con disfunción hepática moderada y severa (clasificación Child-Pugh B y C) o enfermedad hepática que se espera que tenga algún impacto sobre la sobrevida o con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de normalidad (LSN).

Peso

El ajuste de dosis no es necesario.

Sexo

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

Pacientes con riesgo de sangrado

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

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: edad ≥75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P, antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo. En el caso de los pacientes que tengan uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como cápsulas de 110 mg dos veces al día, lo cual quedará sujeto al criterio médico.

Los pacientes con un riesgo potencial mayor de sangrado, deben ser observados clínicamente en forma estricta (buscando signos de sangrado o anemia). Pruebas de coagulación como el TTPa pueden ayudar a identificar pacientes con un riesgo de sangrado incrementado causado por un aumento en la exposición de dabigatrán.

Como con cualquier anticoagulante, DABIDANE® no está indicado en pacientes con un excesivo riesgo de sangrado.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: edad ≥75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo.

No se requieren ajusten de la dosis en pacientes que tengan un solo factor de riesgo.
Existen datos clínicos limitados en pacientes con múltiples factores de riesgo.
En estos pacientes, dabigatrán etexilato debe administrarse únicamente en aquellos casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: edad ≥75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo.
No se requieren ajusten de la dosis en pacientes que tengan un solo factor de riesgo.
Existen datos clínicos limitados en pacientes con múltiples factores de riesgo.
En estos pacientes, dabigatrán etexilato debe administrarse únicamente en aquellos casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Cambio del tratamiento con DABIDANE® a un anticoagulante parenteral

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:
Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de DABIDANE® a un anticoagulante parenteral.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar DABIDANE® a un anticoagulante parenteral.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar DABIDANE® a un anticoagulante parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar DABIDANE® a un anticoagulante parenteral.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 16663 - M.P. 11201

Cambio del tratamiento con un anticoagulante parenteral a DABIDANE®

DABIDANE® se debe administrar de 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF))

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K a DABIDANE®

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
Debe suspenderse la administración del antagonista de la vitamina K. Debe administrarse DABIDANE® tan pronto como el RIN sea <2.0

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
Debe suspenderse la administración del antagonista de la vitamina K. Debe administrarse DABIDANE® tan pronto como el RIN sea <2.0

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
Debe suspenderse la administración del antagonista de la vitamina K. Debe administrarse DABIDANE® tan pronto como el RIN sea <2.0

Cambio del tratamiento con DABIDANE® a un tratamiento con antagonistas de la vitamina K

El momento de inicio de los antagonistas de la vitamina K (AVK) debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
- ClCr ≥ 30 - ≤ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
- ClCr 15 - 30 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 1 día antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Cardioversión

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
Los pacientes pueden continuar con DABIDANE® al momento de la cardioversión.

JOSE LUIS CAMBIAGO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.P. 11901

Dosis olvidada

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:
Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de DABIDANE® a la misma hora del día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis individual olvidada.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
Una dosis olvidada de DABIDANE® puede tomarse hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima dosis programada, debe omitirse la dosis olvidada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis individual olvidada. Para la eficacia y seguridad óptima, es importante tomar DABIDANE® regularmente 2 veces en el día, a intervalos de aproximadamente 12 horas.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
Una dosis olvidada de DABIDANE® puede tomarse hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima dosis programada, debe omitirse la dosis olvidada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis individual olvidada.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
Una dosis olvidada de DABIDANE® puede tomarse hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima dosis programada, debe omitirse la dosis olvidada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis individual olvidada.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal severa (ClCr < 30 ml/min).
- Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor, incluyendo ACV hemorrágico, dentro de los últimos 6 meses.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias especificas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular.

IF-2018-52045668-APN-DERNM#ANMAT

JOSE L. MOSCIBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10555 - M.P. 11901

- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica.
- Reemplazo protésico de válvula cardíaca.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

La decisión de inicial o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe ser utilizado con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado. Los pacientes con alto riesgo de sangrado no deberían recibir dabigatrán etexilato.

La tabla debajo resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia:

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	Principales: • Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ClCr) • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (p. ej., amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor) Secundarios: • Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel • AINES • ISRS o ISRSN • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 16559 - M.P. 11901

Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, trauma mayor • Endocarditis bacteriana • Enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa • Sangrado gastrointestinal reciente. • Sangrado intracraneal reciente. • Cirugía cerebral, de médula espinal u oftálmica.

Los estudios farmacocinéticos demostraron un aumento de la exposición a la droga en pacientes con la función renal reducida, incluyendo aquellos con deterioro de la función renal relacionado con la edad. Dabigatrán está contraindicado en casos de disfunción renal severa (ClCr < 30 ml/min).
Los pacientes que desarrollan disfunción renal aguda deben discontinuar el tratamiento con dabigatrán.

Factores como una función renal disminuida (30-50 ml/min ClCr), una edad ≥ 75 años, un bajo peso corporal < 50 kg o medicación concomitante con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. 6 amiodarona, quinidina o verapamilo) están asociados a niveles plasmáticos elevados de dabigatrán. La presencia de uno o más de estos factores puede incrementar el riesgo de sangrado.

El uso concomitante de la dronedarona incrementa la exposición a dabigatrán y, por lo tanto, no está recomendado.

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

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:
El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) por un corto plazo durante la analgesia peri-operatoria, han mostrado no estar asociados con un aumento del riesgo de sangrado cuando se administran junto con DABIDANE®. Hay evidencia limitada respecto del uso de AINEs en forma regular con vidas medias de menos de 12 horas durante el tratamiento con dabigatrán y la misma no ha sugerido riesgo adicional de sangrado.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11901

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
El uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aumenta el riesgo de sangrado. Específicamente en la ingesta concomitante de antiplaquetarios o inhibidores fuertes de la gp-P en pacientes ≥ 75 años de edad, el riesgo de sangrado mayor, incluyendo sangrado gastrointestinal, se incrementa. Si se sospecha clínicamente la presencia de sangrado, se sugiere tomar medidas apropiadas para su evaluación, como análisis de sangre oculta en heces, o análisis de sangre para detectar una disminución eventual del nivel de hemoglobina.

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

Uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo:
Puede considerarse el uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo si el paciente presenta un tiempo de trombina (TT) o un tiempo de coagulación con ecarina (TCE) o un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que no supere el límite superior del rango normal (LSN) según los valores de referencia del laboratorio local.

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) en situaciones donde existe un riesgo mayor de hemorragia (por ejemplo biopsia reciente o trauma mayor, endocarditis bacteriana).

Interacción con inductores de la gp-P
Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan [Hypericum perforatum], la carbamazepina) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben administrar conjuntamente con precaución.

Cirugía e intervenciones
Los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la discontinuación temporal de dabigatrán etexilato.
Por este motivo, los pacientes tratados con dabigatrán etexilato deben ser instruidos para que informen siempre a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos o cualquier otro personal de la salud, que se encuentran bajo tratamiento anticoagulante, antes de someterse a cualquier cirugía o procedimiento invasivo.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11909

Fase preoperatoria

Antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos, pueden detenerse temporariamente la administración de DABIDANE® en vista del mayor riesgo de sangrado que existe en dichos casos. De ser posible, dabigatrán debe discontinuarse al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con un riesgo mayor de sangrado o con cirugía mayor donde puede requerirse una hemostasia completa, se recomienda detener el tratamiento con dabigatrán de 2 a 4 días antes de la cirugía. La depuración (clearance) de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse. Esto debe considerarse antes de cualquier intervención.

En la tabla debajo se resumen las pautas de interrupción de dabigatrán etexilato previo a la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos:

Función Renal (ClCr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Interrumpir la toma de dabigatrán antes de la cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50 a < 80	~15	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30 a < 50	~18	4 días antes	2-3 días antes (>48 horas)

Dabigatrán etexilato está contraindicado en pacientes con disfunción renal severa (ClCr <30 ml/min) pero si se diera el caso, entonces la administración de dabigatrán debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.

Si se requiere una intervención critica, dabigatrán debe discontinuarse temporariamente. Una cirugía/intervención debe demorarse, de ser posible, al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no puede demorarse puede aumentar el riesgo de sangrado. El riesgo de sangrado debe balancearse con la urgencia de la intervención.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con DABIDANE®. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, existe el agente de reversión específico (idarucizumab) de dabigatrán. La terapia de reversión de dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con DABIDANE® se puede reiniciar 24 horas después de la administración de idarucizumab, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa. El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis.

IF-2018-42036368-APN-DERNA#ANMAT

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 16553 - M.P. 11909

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

Fase postoperatoria

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

Inyecciones intramusculares y otras inyecciones

Al igual que con cualquier otro anticoagulante, las inyecciones pueden ocasionar sangrado en el sitio de la aplicación. Por dicho motivo, las inyecciones, sobre todo las intramusculares, deben evitarse.

Otras recomendaciones:

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 (ej. 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).

Es importante advertir a sus pacientes acerca de:

- La importancia de la adherencia al tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
- Signos y síntomas de alarma que hagan necesario solicitar la atención de un profesional.
- La necesidad de 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.
- En caso de presentar hemorragia, debe interrumpirse el tratamiento y consultar con un profesional a la brevedad.

Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios: No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con DABIDANE®: anticoagulantes como heparinas, derivados

IF-2018-[illegible]-APN-DERMA#ANMAT
JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P 11901

fraccionada (HNF), héparinas de bajo peso molecular (HBPM, como enoxaparina) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona . La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido.

Clopidogrel: La administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la $ABC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos a la monoterapia. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la $ABC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 %.

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

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

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

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 16555 - M.P. 11961

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán:
El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos in vitro sobre dicho sistema. Esto se ha confirmado en estudios in vivo con voluntarios sanos, que no mostraron ninguna interacción entre el tratamiento con dabigatrán etexilato y los siguientes fármacos: atorvastativa (CYP3A4) y diclofenac (CYP2C9). Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán.

Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

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

La administración concomitante de ketoconazol por vía sistémica está contraindicada.

Para los demás inhibidores de la gp-P antes mencionados, no se requiere ajustes de dosis para la administración de DABIDANE® en la indicación "prevención del accidente cerebrovascular (ACV), embolia sistémica y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular", "tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada" y "prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada".

En el caso del uso concomitante de inhibidores de la gp-P y la administración de DABIDANE® en la indicación: "Prevención de eventos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Debe reducirse la dosis de DABIDANE® a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante

Ketoconazol: El ketoconazol aumenta los valores totales del ABC0-∞ y la Cmax del dabigatrán en un 138 % y 135 %, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en un 153 % y 149 %, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se afectan por el ketoconazol. El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado.

Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del ABC0-∞ y la Cmax de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+138 % y 125 %), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces (+114 % y 87 %), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La vida media terminal y la depuración renal de dabigatrán no se vieron afectadas por la dronedarona. Cuando se administraron

JOSE LUIS CAMBRASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P 11901

de dronedarona 2 horas después de dabigatrán etexilato. los aumentos en el ABC0-∞ de dabigatrán fueron de 1,3 veces y 1,6 veces, respectivamente.

Amiodarona: Al administrar DABIDANE® simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El ABC y la Cmax de dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona.
En el estudio de farmacocinética poblacional del estudio RE-LY, no se observó ningún cambio importante en los niveles valle de dabigatrán ni aumento de riesgo de sangrado en los pacientes que recibieron amiodarona.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $ABC_{T,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante .

Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la Cmax y el área bajo la curca (ABC) de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo.
En los pacientes del estudio de farmacocinética poblacional del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 21% y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la Cmax en un 180 % y del ABC en un 150 %). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la Cmax en un 90 % y del ABC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la Cmax en un 60 % y del ABC en un 50 %). Esto puede explicarse por la inducción de la gp-P en los intestinos por el tratamiento crónico con verapamilo.
No se observaron interacciones significativas cuando se administró verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la Cmax en un 10% y el ABC en un 20%). Esto se explica por la absorción completa de dabigatrán después de 2 horas.
No existen datos disponibles para la aplicación parenteral de verapamilo; basado en el mecanismo de la interacción, no se espera interacción significativa alguna.

Claritromicina: cuando se administró claritromicina 500 mg dos veces al día junto con dabigatrán etexilato, el aumento en el ABC y de la Cmax no tuvo relevancia para la seguridad clínica.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10955 - M.N. 11060

Ticagrelor: La exposición a dabigatrán en personas sanas se incrementó un 46% en presencia de ticagrelor en el estado estacionario y un 73% cuando una dosis de carga de ticagrelor fue administrada simultáneamente con una única dosis de 75 mg de dabigatrán etexilato.
La exposición a dabigatrán en sujetos sanos se incrementó un 26% en presencia de ticagrelor en el estado estacionario y un 49% cuando una dosis de carga de ticagrelor fue administrada en forma simultánea con 110mg de dabigatrán etexilato. El incremento en la exposición fue menos pronunciado cuando la dosis de carga de 180 mg de ticagrelor fue administrada 2 horas luego de la ingesta de dabigatrán (27%).

Posaconazol: también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando DABIDANE® se administra simultáneamente con posaconazol.

Los siguientes inhibidores de la gp-P no se han estudiado clínicamente y pueden aumentar el riesgo de sangrado: traconazol, tacrolimus y ciclosporina,ritonavir, tipranavir, nelfinavir y saquinavir.

Inductores de la gp-P

Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y por lo tanto, debe evitarse.

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

Sustrato de la gp-P

Digoxina: no se observan cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán. Ni dabigatrán ni el pro-fármaco dabigatrán etexilato, son inhibidores de la gp-P clínicamente significativos.

Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN). Los ISRS y los ISRSN aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento de un ensayo clínico de fase III que comparaba dabigatrán con warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY).

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 16555 - M.P. 11501

Medicación concomitante con agentes elevadores del pH gástrico:

Pantoprazol: al administrar Dabigatrán conjuntamente con pantoprazol, se observa una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30 %. Pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones se administraron conjuntamente con dabigatrán etexilato en ensayos clínicos y no se observó efecto alguno sobre el sangrado o la eficacia.

Ranitidina: la administración conjunta de ranitidina y dabigatrán etexilato no tuvo ningún efecto significativo sobre la extensión de la absorción de dabigatrán.

Los cambios en la exposición de dabigatrán determinados por el análisis farmacocinético de la población causados por inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antiácidos no se consideran clínicamente relevantes dado que la magnitud del efecto fue menor (disminución fraccional de biodisponibilidad no significativa para antiácidos y 14.6% para IBP)

FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar el embarazodurante el tratamiento con dabigatrán etexilato y cuando estén embarazadas no deben ser tratadas con dabigatrán etexilato a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo.

Lactancia

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

Como precaución, el periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

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

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 18569 - M.P. 11901

correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en pacientes).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de dabigatrán etexilato se evaluó en total en 38.141 pacientes tratados en 11 ensayos clínicos, de los cuales se investigaron 23.352 pacientes tratados con dabigatrán etexilato.

Sangrado:

En caso de presentar un sangrad ose debe instruir al paciente a que consulte con un profesional de la salud a la brevedad.

Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose (de cualquier tipo o gravedad) en aproximadamente un 14 % de los pacientes tratados a corto plazo en cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla, en el tratamiento prolongado en el 16,6% anual de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ACV y el embolismo sistémico, y en el 14,4% de los pacientes con TVP/EP aguda y 10,5% o 19,4% en los pacientes con TVP/EP recurrente, dependiendo el estudio de referencia.
Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es rara, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

Prevención de evento tromboembólico venoso (TEV) en pacientes que se han sometido a cirugía ortopédica mayor:
Las tasas de sangrado total fueron similares entre los grupos de tratamiento, sin diferencias significativas.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
El sangrado mayor cumplió uno o más de los siguientes criterios:

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

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 16569 - M.P. 11901

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

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

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

Los sujetos aleatorizados a recibir dabigatrán etexilato 110 mg dos veces por día y 150 mg dos veces por día tuvieron significativamente menores riesgos de sangrado que amenazada de vida, ACV hemorrágico y sangrado intracraneal, en comparación con warfarina [p<0.05]. Ambas dosificaciones de dabigatrán etexilato tuvieron significativamente menores tasas de sangrado total. Los sujetos aleatorizados a recibir dabigatrán etexilato 110 mg dos veces por día, también presentaron estadísticamente menores riesgos de sangrado mayor en comparación con warfarina (promedio de riesgo 81 = 0.0027).

Las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y MeDRA, términos preferidos reportados en cualquier grupo de tratamiento para los estudios controlados se muestran listados a continuación.

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

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

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

La frecuencia general de efectos secundarios en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato para el tratamiento de una TVP/EP aguda fue más baja para dabigatrán en comparación con la warfarina (14,2% y 18.9% respectivamente).

JOSE LUIS CAMPOS
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10555 - M.P. 11989

La frecuencia general de efectos secundarios en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato para el tratamiento de una TVP/EP recurrente fue más baja para dabigatrán en comparación con la warfarina (14,6% y 19,6% respectivamente), en tanto que en comparación con el placebo, la frecuencia fue más alta (14,6% y 6,5% respectivamente).

Reacciones Adversas para las cuatro indicaciones:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Anemia.

Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad medicamentosa.

Reacción anafiláctica.

Angioedema.

Urticaria.

Exantema.

Prurito.

Broncoespasmo.

Trastornos del sistema nervioso

Hemorragia intracraneal.

Trastornos vasculares

Hematoma.

Hemorragia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Epistaxis.

Hemoptisis.

Trastornos gastrointestinales

Hemorragia gastrointestinal.

Diarrea.

Náusea.

Vómitos.

Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica.

Gastroesofagitis.

Reflujo gastroesofágico.

Dolor abdominal.

Dispepsia.

Disfagia.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 18558 - M.P 11991

Trastornos hepatobiliares

Función hepática anómala.

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Hemorragia de la piel.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Hemartrosis.

Trastornos renales y urinarios

Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Hemorragia en el sitio de inyección.

Hemorragia en el sitio de entrada del catéter.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Hemorragia traumática.

Hemorragia en el sitio de la incisión.

Reacciones adversas adicionales específicas identificadas por indicación:

Prevención de evento tromboembólico venoso (TEV) en pacientes que se han sometido a cirugía ortopédica mayor:

Trastornos vasculares

Hemorragia de la herida.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Secreción sanguinolenta.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Hematoma post-intervención.

Hemorragia post-intervención.

Secreción de heridas.

Secreción post-procedimiento, Anemia postoperatoria.

Procedimientos médicos y quirúrgicos

Drenaje de heridas.

Drenaje post-intervención.

JOSE LUIS CAMBIAGO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11969

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada: Ninguna.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada: Ninguna.

SOBREDOSIS

La sobredosis después de la administración de dabigatrán etexilato puede causar complicaciones hemorrágicas debido a sus propiedades farmacodinámicas. Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia. Una prueba de TT calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TT permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán , también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. Diálisis.
Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con DABIDANE®. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán es dializable, sin embargo, existe una limitada experiencia clínica en la utilización de diálisis en esta área.

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento con DABIDANE® y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo de volumen sanguíneo. Para situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, existe el agente de reversión específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de dabigatrán.

Se puede considerar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA), Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX o X. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán; pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los medicamentos de reversión sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de

JOSE LUIS CAMSTAGO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10669 - M.P. 11961

trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
-HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica 0800-333-3532

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Entre 15 y 30°C.
Las cápsulas no deben colocarse en pastilleros ni en organizadores de dosis, a menos que las cápsulas puedan mantenerse dentro del envase original.
No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
No utilizar este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.

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

PRESENTACIONES
DABIDANE® 150 miligramos: Envases de cartón que contienen 10, 30 y 60 cápsulas duras.
DABIDANE® 110 miligramos: Envases de cartón que contienen 10, 30 y 60 cápsulas duras.
DABIDANE® 75 miligramos: Envases de cartón que contienen 10, 30 y 60 cápsulas duras.

Las cápsulas duras se encuentran en blísters unidosis de aluminio perforados. El blíster consiste en una cubierta de aluminio recubierta con copolímero acrílico de cloruro de polivinilo-acetato de polivinilo (PVCAC acrilato) en contacto con el producto y una lámina de aluminio inferior con policloruro de vinilo (PVC) en contacto con el producto.

MANTENER ESTE Y OTROS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

JOSE LUIS SAMBIAGO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10658 - M.P. 11201

Laboratorio Eczane

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de 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 N° 57.901

Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires
Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico
Tel / Fax 011 5263 9727
www.eczane.com.ar
Elaborado en Dean Funes 353 – Avellaneda.

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P 11901

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52146668-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 17 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-37267167, Prospectos, Certificado Nº57901

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 61 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:35:34 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:35:38 -03'00'

Laboratorio Eczane

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DABIDANE®

DABIGATRAN ETEXILATO 75, 110 y 150 mg

Cápsulas duras

Venta Bajo Receta | Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene preguntas adicionales, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted para su condición clínica actual, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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

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

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

DABIDANE® se utiliza para:

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

JOSE LUIS CAMBRISO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11901

- Tratamiento de los coágulos formados en las venas profundas (trombosis venosa profunda) y/o la formación aguda de coágulos en el pulmón (embolia pulmonar) y prevención de la muerte relacionada.
- Prevención de la recurrencia de la trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar y la muerte relacionada.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar DABIDANE®?

No tome DABIDANE®:

- Si es alérgico o posee intolerancia a dabigatrán etexilato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si su función renal está muy reducida.
- Si actualmente padece hemorragias/sangrados.
- Si tiene alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves.
- Si es propenso a sangrar. Esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos.
- Si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej., warfarina, rivaroxaban, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras tenga un catéter venoso o arterial y se le administre heparina a través de este catéter para mantenerlo abierto.
- Si la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado potencialmente grave.
- Si está tomando ketoconazol, medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos (micosis).
- Si ha sido sometido a una cirugia de reemplazo de válvula cardíaca y presenta una válvula artificial/protésica.

No tome dabigatrán etexilato si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

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

Tenga especial cuidado con DABIDANE®:

Es muy importante que tome DABIDANE® de la forma en la que su médico se lo ha recetado, respetando la dosis y los horarios de las tomas, para evitar posibles complicaciones.

En el caso de presentar un sangrado debe buscar asistencia médica a la brevedad.

Informe a su médico si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad (o si no está seguro), especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si padece una enfermedad del hígado asociada a cambios en los análisis de sangre, el uso de DABIDANE® no se recomienda.
- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, lo cual puede suceder en las siguientes situaciones:
    - Si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
    - Si ha sufrido una lesión grave (p.ej. una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico).
    - Si está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
    - Si está utilizando medicamentos antiinflamatorios.
    - Si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).
    - Si la función de su hígado está moderadamente reducida.
- Si desarrolla disfunción renal aguda debe discontinuar el tratamiento con DABIDANE®
- Si tiene un tubo (catéter) insertado en su espalda: Es posible que le inserten un tubo en su espalda, p. ej. para la administración de anestesia o para aliviar el dolor durante o después de una intervención.
- Al igual que con cualquier anticoagulante, las inyecciones pueden ocasionar sangrado en el sitio de aplicación. Por dicho motivo, las inyecciones, especialmente las intramusculares, deben evitarse.

Uso de otros medicamentos y DABIADNE®:

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

Debe tener especial precaución si está tomando cualquiera de los detallados a continuación:

- Medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej. warfarina, acenocumarol, heparinas, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, rivaroxabán, apixabán).
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroides y para el tratamiento del dolor (como por ejemplo: aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, keterolac).
- Medicamentos utilizados para trastornos del ritmo cardíaco o arritmias (como por ejemplo: amiodarona, dronedarona, quinidina o verapamilo).
- Hierba de San Juan, un medicamento a base de hierbas utilizado para la depresión.

- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o inhibidores selectivos de la recaptación de seretonina y noradrenalina.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones por bacterias (antibióticos): Rifampicina o claritromicina.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos (como por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, posaconazol) a menos que sean de uso local para la piel.
- Medicamentos utilizados para prevenir el rechazo de órganos luego de un transplante de órganos (como por ejemplo: tracrolimus, ciclosporina).
- Medicamentos antivirales para el tratamiento del HIV/SIDA (como por ejemplo: ritonavir, tripranavir, nelfinavir, saquinavir).
- Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia y las convulsiones (como por ejemplo: fenitoína, carbamazepina).

Otras precauciones:

Período Pre-operatorio: Antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos, se recomienda suspender temporalmente la administración de DABIDANE® debido a un mayor riesgo de hemorragia/sangrado durante y poco después de una intervención quirúrgica. Si es posible, DABIDANE® se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la intervención. Dicha interrupción debe ser guiada y supervisada por el médico. En pacientes con un mayor riesgo de hemorragia/sangrado, su médico puede decidir suspender el tratamiento antes (2-4 días antes de la cirugía).
DABIDANE® está contraindicado en pacientes con una función del riñón reducida, pero si se diera el caso, la administración de DABIDANE® debe interrumpirse al menos 5 días antes de una cirugía mayor.
Si se somete a una intervención de urgencia, DABIDANE® debe discontinuarse temporariamente. Si es posible, se debe retrasar la cirugía o intervención hasta al menos 12 horas después de la última dosis, para evitar incrementar el riesgo de sangrado. Debe ser considerado por el médico tratante, quien valorará este riesgo frente a la urgencia de la cirugía.

Período Post-operatorio: el médico tratante le indicará cómo y cuándo retomar el tratamiento con DABIDANE®.

No se recomienda suspender el tratamiento sin consultar previamente con su médico.

Embarazo y Lactancia:
Se desconocen los efectos de DABIDANE® sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar dabigatrán etexilato si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10558 - M.P. 11901

hacerlo Si está en edad fértil, debe evitar quedar embarazada durante el tratamiento con DABIDANE®. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con DABIDANE®.

Conducción y uso de máquinas:
Se desconoce el efecto de DABIDANE® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. ¿Cómo tomar DABIDANE®?

Debe seguir exactamente las instrucciones de administración, de dosificación y de tiempo de tratamiento de DABIDANE® indicadas por su médico.
DABIDANE® puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de DABIDANE® deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la llegada al estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para tomar sólo su contenido.

En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor: La dosis recomendada es de 220 miligramos **una vez al día** por vía oral (administrados en forma de 2 cápsulas de 110 miligramos).
Prevención de TEV luego de cirugía de reemplazo de rodilla: El tratamiento con DABIDANE® debe iniciarse por vía oral dentro de 1 - 4 horas de completada la cirugía, tomando una única cápsula (110miligramos) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas (220 miligramos) **una vez por día** durante un total de 10 días. Si el tratamiento no puede iniciarse el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas **una vez al día**.
Prevención de TEV luego de cirugía de reemplazo de cadera: Debe iniciar el tratamiento con DABIDANE® por vía oral dentro de 1 - 4 horas de completada la cirugía tomando una única cápsula (110 miligramos) y posteriormente continuar con 2 cápsulas (220 miligramos) **una vez al día** durante 28-35 días en total. Si el tratamiento no puede iniciarse el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas **una vez al día**.
Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular: La dosis diaria recomendada de DABIDANE® es de 300 miligramos, administrados por vía oral en cápsulas duras de 150 miligramos **dos veces al día.** El tratamiento debe continuarse en forma indefinida.
En pacientes de 80 años o mayores, la dosis recomendada es de 220 miligramos, administrados en cápsulas duras de 110 miligramos **dos veces al día.**
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada: La dosis diaria recomendada de DABIDANE® es de 300 miligramos, administrados por vía oral en cápsulas duras de 150 miligramos **dos veces al día**,

luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de 6 meses.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:

La dosis diaria recomendada de DABIDANE® es de 300 miligramos, administrados por vía oral en cápsulas duras de 150 miligramos **dos veces al día**, luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento puede continuarse de por vida dependiendo el riesgo de cada caso en particular.

No modifique la dosis ni la duración del tratamiento sin consultar previamente con su médico.

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

- Desprenda la lámina posterior del blíster para extraer las cápsulas.
- No presione las cápsulas a través de la lámina del blíster.
- No desprenda la lámina del blíster hasta que la cápsula sea necesaria. Las cápsulas no deben colocarse en pastilleros ni en organizadores de dosis, a menos que las cápsulas puedan mantenerse dentro del blíster original.

Hágale saber a su médico si padece de algunas de las siguientes condiciones, ya que podrían modificar la posología de DABIDANE®:

- Si tiene deterioro de la función del riñon.
- Si tiene 75 años de edad o más.
- Si está recibiendo en forma concomitante otros medicamentos, ya que éstos podrían interaccionar con DABIDANE®, como por ejemplo: amiodarona, quinidina o verapamilo.
- Si tiene tendencia a sangrar o ha presentado sangrados (por ejemplo, sangrado previo gastrointestinal).

Si toma más DABIDANE® del que debe (sobredosis)

Si toma más DABIDANE® de lo recomendado, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente, podría presentar un mayor riesgo de hemorragia/sangrado. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si se presenta una hemorragia, consulte rápidamente con su médico, podría ser necesario un tratamiento quirúrgico o una transfusión de sangre. En este caso, el tratamiento con DABIDANE® debe discontinuarse e investigarse la fuente del sangrado.

Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

• HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247

• HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

• CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11901

Para otras consultas: Centro de atención telefónica 0800-333-3532

Si olvidó tomar DABIDANE®

Una dosis olvidada de DABIDANE® puede tomarse hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima dosis programada, debe omitirse la dosis olvidada. **No tome una dosis doble** para compensar la dosis individual olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con DABIDANE®

No debe interrumpir su tratamiento con DABIDANE® sin consultar primero a su médico. Tome este medicamento de forma regular y durante el tiempo que le indique su médico. Si deja de tomar dabigatrán etexilato prematuramente podría aumentar el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre.

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

4. ¿Cuáles son los posible efectos adversos de DABIDANE®?

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

DABIDANE® actúa sobre la coagulación de la sangre; por lo tanto, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con signos de hemorragias/sangrados que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo.

Pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave, que constituyen los efectos adversos más graves y que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte. En algunos casos estos sangrados pueden no ser evidentes.

Si experimenta cualquier episodio de sangrado que no para por sí solo o si experimenta signos de sangrado excesivo, como debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o inflamación inexplicable; consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede decidir mantenerle en estrecha observación o cambiarle el medicamento.
Informe a su médico inmediatamente si experimenta una reacción alérgica grave que le provoca dificultad para respirar o mareo.

Se han descripto: disminución del número de glóbulos rojos en la sangre, formación de hematomas, sangrado de una lesión, superación de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica), sangrado después de una operación, disminución de glóbulos rojos después de

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11901

una operación, supuración de pequeñas cantidades de líquido de una incisión hecha para un procedimiento quirúrgico, presencia de sangre en orina en pruebas de laboratorio, sangrado de una articulación, sangrado de la nariz, sangrado en el esófago, estómago o intestino, sangrado de hemorroides, sangrado en el recto, sangrado urogenital, sangrado bajo la piel, supuración sanguinolenta del lugar de entrada de un catéter en una vena, sangrado en el lugar de entrada de un catéter en una vena, detección de sangre en heces en una prueba de laboratorio, sangrado de una incisión quirúrgica, anomalías en las pruebas de función hepática.

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

5. Conservación de DABIDANE®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Entre 15 y 30°C.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el embalaje y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.
Las cápsulas no deben colocarse en pastilleros ni en organizadores de dosis, a menos que las cápsulas puedan mantenerse dentro del envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

DABIDANE® es una cápsula dura.
Su principio activo es Dabigatrán Etexilato mesilato y los demás ingredientes son: Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Lauril sulfato de sodio, Talco, Acido tartarico; Dioxido de titanio, Carragenatos, Cloruro de potasio, Agua, Hipromelosa y (para las dosis de 75 mg y 110 mg) FD&C Blue 2/Ingigo carmine

DABIDANE® 150 miligramos: Envases de cartón que contienen 10, 30 y 60 cápsulas duras.
DABIDANE® 110 miligramos: Envases de cartón que contienen 10, 30 y 60 cápsulas duras.
DABIDANE® 75 miligramos: Envases de cartón que contienen 10, 30 y 60 cápsulas duras.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento ha sido prescripto para su problema actual. No lo recomiende a otras personas.

IF-2018-52045274-APN-DGRMIYAMT

JOSE LUIS GARRIDO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11901

Laboratorio Eczane

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de 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 N° 57.901

Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires

Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico

Tel / Fax 011 5263 9727

www.*eczane.com.ar*

Elaborado en Dean Funes 353 - Avellaneda

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10559 - M.P. 11901

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52147215-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 17 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-37267167, Inf. pacientes, Certificado N°57901

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:36:31 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 11:36:32 -03'00'