



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10008-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-003768-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003768-17-9 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 y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DABIDANE 110 – 150 - 75 / DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, DABIDANE 110: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 126,84 mg; DABIDANE 150: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 172,96 mg; DABIDANE 75: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 86,48 mg; aprobada por Certificado N° 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.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DABIDANE 110 – 150 - 75 / DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, DABIDANE 110: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 126,84 mg; DABIDANE 150: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 172,96 mg; DABIDANE 75: DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 86,48 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-18874108-APN-DERM#ANMAT; e rótulos obrante en el documento IF-2017-18874023-APN-DERM#ANMAT (rótulo 75 mg); documento IF-2017-18873933-APN-DERM#ANMAT (rótulo 110 mg); documento IF-2017-18873861-APN-DERM#ANMAT (rótulo 150 mg).

ARTICULO 2º. – 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 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, rótulos y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003768-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.09.18 09:57:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
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: 2017.09.18 09:57:43 -03'00'



DABIDANE
DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO
Cápsula dura
150 mg
110 mg
75 mg
Industria Argentina
Venta Bajo receta

Fórmulas Cualicuantitativas

Dabidane 150 mg

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato Pellets al 40% 375 mg (equivalentes a dabigatrán etexilato 150 mg). Cada capsula contiene: Ácido tartárico, Goma arábica, Hipromelosa, Dimeticona 350, Talco, Hidroxipropilcelulosa Cubierta de la cápsula Carragenina Cloruro de potasio Dióxido de titanio FD&C Azul N°2 color index 73015 23 FD&C Amarillo N°6 Color index 15985 Hipromelosa Agua purificada

Dabidane 110 mg

Cada Cápsula contiene:

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

Dabidane 75 mg

Cada Cápsula contiene:

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



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

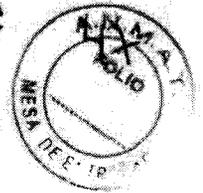
Existe una clara relación entre la concentración de dabigatrán en plasma y el grado del efecto anticoagulante. Dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

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

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

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

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



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

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

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

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

Género

Profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) tras una artroplastia mayor

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

Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Absorción

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

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



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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Peso corporal

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

ESV



Sexo

No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Origen étnico

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

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

ESV



Evaluación de la función renal (prevención de TEV):

En todos los pacientes:

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

DABIDANE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave

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

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

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

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

- Para la creatinina en mg/dl:

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (prevención de TEV)

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

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

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

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

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

ESN



Pacientes de edad avanzada (prevención de TEV)

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

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

Insuficiencia hepática (prevención de TEV)

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

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

Peso (prevención de TEV)

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

Sexo (prevención de TEV)

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

Cambio del tratamiento (prevención de TEV)

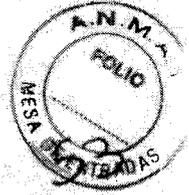
Tratamiento con DABIDANE a un anticoagulante parenteral

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

Anticoagulantes parenterales a DABIDANE

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

NSJ



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

Población pediátrica (prevención de TEV)

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

Dosis olvidada (prevención de TEV)

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

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

Forma de administración (prevención de TEV)

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

Contraindicaciones

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

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

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



Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

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

Riesgo hemorrágico

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

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

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

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

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

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



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

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos Edad ≥ 75 años

Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán

Principales:

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

Secundarios:

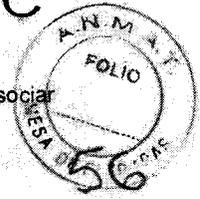
- Bajo peso corporal (< 50 kg) Interacciones farmacodinámicas • AAS
- AINES
- Clopidogrel
- ISRSs o ISRSNs
- Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia

Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales

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

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

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



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

Prueba (valor en el valle)

TTd [ng/ml] > 67

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

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

INR No se debe realizar

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

En pacientes < 50 kg los datos disponibles son limitados

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

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

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

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

Interacción con inductores de la gp-P

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

Cirugía e intervenciones

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

NS3



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

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

Clopidogrel: La administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la AUC_{T,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 monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la AUC_{T,ss} y la C_{max,ss} de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 %.

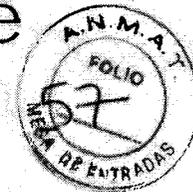
AAS: Se estudió el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y AAS sobre el riesgo de hemorragias en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II en el que se aplicó una coadministración de AAS aleatorizada. En base a los análisis de regresión logísticos, la coadministración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

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

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

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

ESN



Fase preoperatoria

Anestesia espinal/anestesia epidural/punción lumbar

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

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

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

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

Fase postoperatoria

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

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

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

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

Cirugía de fractura de cadera

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

ESN



Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

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

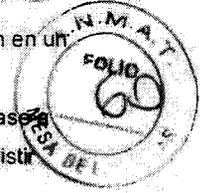
Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de la gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo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

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

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

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

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



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

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

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

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El AUC_{0-24h} y la Cmax_{0-24h} del dabigatrán incrementaron de media un 53 % y un 56 %, respectivamente, con quinidina concomitante.

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

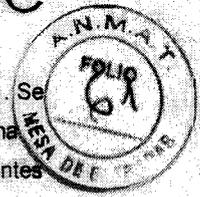
Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150 mg) simultáneamente con verapamilo oral, la Cmax y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo.

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

la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la Cmax en un 90 % y del AUC en un 70 %) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la Cmax en un 60 % y del AUC en un 50 %).

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

ESV



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

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

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

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

Inductores de la gp-P

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

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

Otros medicamentos que afectan la gp-P

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

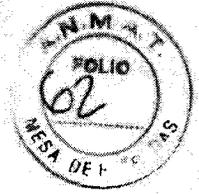
Sustrato de la gp-P

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

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

Los ISRSs y los ISRSNs aumentan el riesgo de sangrado

ESV



pH gástrico

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

ESV

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



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Disminución de hemoglobina Frecuente

Anemia Poco frecuente

Disminución de hematocrito Poco frecuente

Trombocitopenia Rara

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad medicamentosa Poco frecuente

Reacción anafiláctica Rara

Angioedema Rara

Urticaria Rara

Exantema Rara

Prurito Rara

Broncoespasmo Frecuencia no conocida

Trastornos del sistema nervioso

Hemorragia intracraneal Rara

Trastornos vasculares

Hematoma Poco frecuente

Hemorragia de la herida Poco frecuente

Hemorragia Rara

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Epistaxis Poco frecuente

Hemoptisis Rara

Trastornos gastrointestinales

Hemorragia gastrointestinal Poco frecuente

Hemorragia rectal Poco frecuente

Hemorragia hemorroidal Poco frecuente

Diarrea Poco frecuente

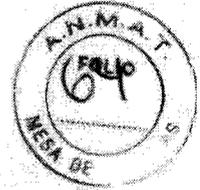
Náusea Poco frecuente

Vómitos Poco frecuente

Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica Rara

Gastroesofagitis Rara

ESV



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

Trastornos renales y urinarios

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

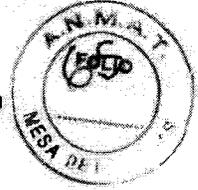
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

ESN



Sobredosis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Incompatibilidades

No procede.

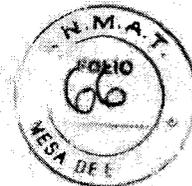
Periodo de validez 2 años

ESN

IIIILaboratorio Eczane

Precauciones especiales de conservación

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



Presentaciones

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

Recomendaciones de uso

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

Elabora y Distribuye

Laboratorio Eczane Pharma

Laprida 43 Avellaneda. Provincia de Buenos Aires

Director Técnico Jose Luis Cambiaso Farmacéutico

Tel / Fax 0114 2012587

www.eczane.com.ar

Elaborado en Virgilio 844 CABA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18874108-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 3768-17-9 PROSPECTO DABIDANE 75-110-150 mg CAP DURAS 57901

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 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: 2017.09.01 13:06:33 -03'00'

Eduardo Vedovato
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: 2017.09.01 13:06:34 -03'00'

IIIILaboratorio
Eczane



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

Fórmula Cualicuantitativa

Cada Cápsula contiene:

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

Periodo de validez 2 años

Precauciones especiales de conservación

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

Presentaciones

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

Elabora y Distribuye

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

N33

IF-2017-18874023-APN-DE SA/ANMAT
JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 M.P. 11.901



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18874023-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 3768-17-9 ROTULO 75 mg DABIDANE

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: 2017.09.01 13:06:07 -03'00'

Eduardo Vedovato
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: 2017.09.01 13:06:07 -03'00'

IIIILaboratorio
Eczane



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

Fórmula Cualicuantitativa

Cada Cápsula contiene:

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

Periodo de validez 2 años

Precauciones especiales de conservación

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

Presentaciones

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

Elabora y Distribuye

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

NS2

IF-2017-18873933-APN-DE-~~ME~~ANMAT
JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 M.P. 11.901



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18873933-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 3768-17-9 ROTULO DABIDANE 110 mg cap duras 57901

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: 2017.09.01 13:05:44 -03'00'

Eduardo Vedovato
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: 2017.09.01 13:05:44 -03'00'



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

Fórmula Cualicuantitativa

Cada Cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato mesilato Pellets al 40% 375 mg (equivalentes a dabigatrán etexilato 150 mg). Cada capsula contiene: Ácido tartárico, Goma arábica, Hipromelosa, Dimeticona 350, Talco, Hidroxipropilcelulosa, Cubierta de la cápsula Carragenina, Cloruro de potasio, Dióxido de titanio FD&C Azul N°2 color index 73015-23, FD&C Amarillo N°6 Color index 15985, Hipromelosa, Agua purificada

Periodo de validez 2 años

Precauciones especiales de conservación

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

Presentaciones

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

Elabora y Distribuye

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

ESV

IF-2017-18873861-APN-DE#ANMAT

JOSE LUIS CAMBIASO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 10.559 M.P. 11.901



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18873861-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 3768-17-9 ROTULO DABIDANE 150 mg caps duras 57901

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: 2017.09.01 13:05:20 -03'00'

Eduardo Vedovato
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: 2017.09.01 13:05:20 -03'00'