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

Disposición

Número: DI-2018-8947-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-005408-18-1

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005408-18-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PRADAXA / DABIGATRAN ETEXILATO Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, DABIGATRAN ETEXILATO (COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO) 75 mg – 110 mg – 150 mg; aprobada por Certificado Nº 54.700.

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 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 BOEHRINGER INGELHEIM S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada PRADAXA / DABIGATRAN ETEXILATO Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, DABIGATRAN ETEXILATO (COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO) 75 mg – 110 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-32940767-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-32940875-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 54.700, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005408-18-1

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

A.N.M.A.T. FOLIO 00015 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PRADAXA®
DABIGATRÁN ETEXILATO
Cápsulas

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN
Concentración 75 mg:
Cada cápsula contiene:
Dabigatrán etexilato mesilato 86,48 mg (correspondiente a dabigatrán etexilato 75 mg)
Excipientes (Goma Arábiga 4,43 mg, Ácido Tartárico grueso 22,14 mg, Ácido Tartárico en polvo 29,52 mg, Ácido Tartárico cristalino 36,90, Hipromelosa 2,23 mg, Dimeticona 0,04, Talco 17,16 mg, Hidroxipropilcelulosa 17,30, Cápsula HPMC 60 mg / cápsula) c.s.p

Concentración 110 mg:
Cada cápsula contiene:
Dabigatrán etexilato mesilato 126,83 mg (correspondiente a dabigatrán etexilato 110 mg). Excipientes (Goma Arábiga 6,50 mg, Ácido Tartárico grueso 32,48 mg, Ácido Tartárico en polvo 43,30 mg, Ácido Tartárico cristalino 54,12, Hipromelosa 3,27 mg, Dimeticona 0,06, Talco 25,16 mg, Hidroxipropilcelulosa 25,37, Cápsula HPMC 70 mg / cápsula) c.s.p.

Concentración 150 mg:
Cada cápsula contiene:
Dabigatrán etexilato mesilato 172,95 mg (correspondiente a dabigatrán etexilato 150 mg). Excipientes (Goma Arábiga 8,86 mg, Ácido Tartárico grueso 44,28 mg, Ácido Tartárico en polvo 59,05 mg, Ácido Tartárico cristalino 73,81, Hipromelosa 4,46 mg, Dimeticona 0,08, Talco 34,31 mg, Hidroxipropilcelulosa 34,59, Cápsula HPMC 90 mg / cápsula) c.s.p

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Anticoagulante.
CODIGO ATC: B01AE07

INDICACIONES

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes 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.

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N. Nº 14.215
Director Técnico Apoderado

IF-2018-32940767-APN-DERM#ANMAT

FOLIO
000153
MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Dabigatrán etexilato es una molécula pequeña de pro-fármaco que no tiene actividad farmacológica. Luego de la administración oral, dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se convierte a dabigatrán por medio de la hidrólisis catalizada por esterasas en el plasma y el hígado. Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo, reversible y es el principal principio activo en plasma.
Dado que la trombina (proteasa de serina) permite la conversión de fibrinógeno en fibrina durante la cascada de la coagulación, su inhibición previene el desarrollo de trombos. Dabigatrán también inhibe a la trombina libre, a la trombina unida a la fibrina y a la agregación plaquetaria inducida por trombina.
Los estudios en animales in-vivo y ex-vivo demostraron la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante de dabigatrán luego de la administración intravenosa y de dabigatrán etexilato luego de la administración oral en varios modelos animales de trombosis.

Existe una estrecha correlación entre la concentración plasmática de dabigatrán y el grado de efecto anticoagulante. Dabigatrán prolonga el tiempo parcial de la tromboplastina activada (aPTT), el tiempo de coagulación con ecarina (TCE) y el tiempo de trombina (TT).

Estas pruebas son relativamente insensibles a la actividad de dabigatrán y no son adecuadas por sí mismas para la medición de la actividad anticoagulante. Sin embargo, en pacientes con sangrado activo, el aPTT puede ayudar a determinar la existencia de un exceso de la actividad anticoagulante.
El TT exhibe una relación lineal con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y por su alta sensibilidad puede utilizarse para conocer si existe alguna concentración presente del mismo. Sin embargo, como los reactivos de laboratorio utilizados para su determinación no se encuentran estandarizados, la utilidad clínica del método aún no ha sido establecida.
El TCE presenta relación lineal con las concentraciones plasmáticas de la droga con adecuada sensibilidad y precisión, sin embargo, debido a la falta de estandarización del método, la utilidad clínica aún no ha sido establecida.

<u>Ensayos clínicos en prevención primaria de tromboembolismo venoso (TEV) luego de cirugía mayor de reemplazo articular:</u>

En 2 ensayos extensos, con asignación aleatoria, de grupos paralelos, doble ciego, confirmatorios de dosis, pacientes sometidos a cirugía electiva ortopédica mayor (uno para cirugía de reemplazo de rodilla y uno para cirugía de reemplazo de cadera) recibieron dabigatrán etexilato 75 mg o 110 mg dentro de 1 - 4 horas después de la cirugía, seguido de 150 o 220 mg una vez al día posteriormente, habiendo asegurado la hemostasia, o enoxaparina 40 mg en el día previo a la cirugía y luego una vez al día.
En el ensayo RE-MODEL (reemplazo de rodilla) el tratamiento fue de 6 – 10 días y en el ensayo RE-NOVATE (reemplazo de cadera) de 28 – 35 días. Se trataron números totales de 2076 pacientes (rodilla) y 3494 (cadera) respectivamente.

Los resultados del estudio de rodilla (RE-MODEL) con respecto al parámetro de evaluación primario, tromboembolismo venoso (TEV) total incluyendo el asintomático, más la mortalidad por cualquier causa, mostraron que el efecto antitrombótico de ambas dosis de dabigatrán etexilato fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina.
Asimismo, el TEV total incluyendo el asintomático, y la mortalidad por cualquier causa constituyeron el parámetro de evaluación primario para el estudio de cadera (RE-NOVATE). Nuevamente dabigatrán etexilato con ambas dosis una vez al día fue estadísticamente no inferior a enoxaparina 40 mg diarios.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

IF-2018-32940767-APN-DERM#ANMAT
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 14.276
Director Técnico Apoderado

Además, en un tercio de los grupos paralelos, doble ciego, de asignación aleatoria, del estudio (RE-MOBILIZE), de pacientes sometidos a cirugía total de rodilla que recibieron dabigatrán etexilato 75 mg o 110 mg dentro de 6 - 12 horas después de la cirugía seguido de 150 mg y 220 mg una vez al día posteriormente. La duración del tratamiento fue de 12-15 días. En total, 2.615 pacientes fueron asignados aleatoriamente y 2596 fueron tratados. La comparación de dosis de enoxaparina fue de 30 mg dos veces al día de acuerdo con la etiqueta de los EE.UU. En el estudio RE-MOBILIZE la no inferioridad no ha sido establecida. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el sangrado entre los comparadores.

Además dabigatrán se evaluó en un estudio con asignación aleatoria, de grupos paralelos, doble ciego, de Fase II, controlado con placebo, realizado en pacientes japoneses en donde dabigatrán etexilato 110 mg, 150 mg y 220 mg se administró al día siguiente luego de cirugía electiva de reemplazo total de rodilla . El estudio japonés demostró una clara relación dosis-respuesta para la eficacia del dabigatrán y del placebo, en el perfil de sangrado.

En los estudios RE-MODEL y RE-NOVATE, la asignación aleatoria de la medicación fue realizada antes de la cirugía, y en el estudio RE-MOBILIZE y el estudio Japonés, controlado contra placebo, la asignación aleatoria de la medicación se realizó después de la cirugía. Esto es de relevancia especialmente en la evaluación de seguridad de estos estudios. Por esta razón, los estudios se agrupan en asignación aleatoria pre y post cirugía (Ver Efectos colaterales – Tabla 2).

Los datos del parámetro de TEV mayor y la mortalidad relacionada a TEV y los parámetros de sangrado mayor adjudicados se muestran en la Tabla 1 a continuación. Los TEV se definieron como los incidentes compuestos de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Tabla 1: Análisis de TEV mayor y mortalidad relacionada a TEV durante el período de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE

Estudio	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera) [1]			
N	909	888	917
Incidencias (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Diferencias de riesgo vs. enoxaparina (%)	- 0,8	0,4	
IC 95 %	- 2.5, 0.8	- 1.5, 2.2	
Riesgo relativo sobre enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95%	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (rodilla) [1]			
N	506	527	511
Incidencias (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Diferencias de riesgo versus enoxaparina (%)	- 1,0	0,3	
IC 95 %	- 3.1, 1.2	-2.0, 2.6	
Riesgo relativo sobre enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95%	0.36, 1.47	0.58, 2.01	
RE-MOBILIZE (rodilla) [2]			Enoxaparina

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

			60 mg
N	618	656	668
Incidencias (%)	21 (3.4)	20 (3.0)	15 (2.2)
Diferencias de riesgo versus enoxaparina (%)	1.2	0.8	
IC 95 %	(-0.7, 3.0)	(-0.9, 2.5)	
Riesgo relativo sobre enoxaparina	1.51	1.36	
IC 95%	(0.79, 2.91)	(0.70, 2.63)	
Estudio Japonés de rodilla [2]			
			Placebo
N	102	113	104
Incidencias (%)	0	2 (1.8)	6 (5.8)
Diferencias de riesgo versus placebo (%)	−5.8	−4.0	
IC 95 %	(−10.3, −1.3)	(−9.1, 1.1)	
[1] estudios con asignación aleatoria pre-operatoria [2] estudios con asignación aleatoria post-operatoria			

Ensayos clínicos para la prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La prueba clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato surge del estudio RE-LY (por sus siglas en inglés que significan Evaluación Aleatorizada de tratamiento anticoagulante a largo plazo) un estudio de grupos paralelos, aleatorizado, multinacional, multicéntrico, con la administración de dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día) en comparación con warfarina administrada en forma abierta en pacientes con fibrilación auricular de moderado a alto riesgo de ACV o embolia sistémica. El objetivo primario de este estudio fue determinar si dabigatrán fue no inferior a warfarina en la reducción de la ocurrencia del punto final compuesto, ACV y eventos de embolia sistémica (EES).
En el estudio RE-LY, un total de 18.113 pacientes fueron aleatorizados, con una edad promedio de 71,5 años y un promedio $CHADS_2$ de 2.1. La población tenía aproximadamente proporciones iguales de pacientes con $CHADS_2$ 1, 2 y ≥3. La población fue 64% masculina, 70% caucásica y 16% asiática. RE-LY tuvo un tratamiento promedio de 20 meses con dabigatrán etexilato administrado como dosis fija sin monitoreo de coagulación. Además de la fibrilación auricular (FA) no valvular documentada, por ejemplo FA persistente o paroxística, los pacientes tuvieron uno de los siguientes factores de riesgo de ACV:

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

Las enfermedades concomitantes de pacientes de este ensayo incluyeron hipertensión 79%, diabetes 23%, y enfermedad coronaria 28%. El 50% de la población de pacientes era era virgen de tratamiento previo con antagonista de vitamina K, definido como menos de 2 meses de exposición en toda su vida. El 32% de la población nunca había sido expuesto a un antagonista de vitamina K. Para esos pacientes aleatorizados a warfarina, el tiempo en rango terapéutico (RIN 2,0 a 3,0) para el ensayo fue en promedio 67%.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Los medicamentos concomitantes incluyeron AAS (el 25% de los sujetos la usaron por lo menos el 50% del tiempo del estudio), clopidogrel (3.6%), AAS+clopidogrel (2%), AINEs (6.3%), beta-bloqueantes (63.4%), diuréticos (53.9%), estatinas (46.4%), inhibidores ECA (44.6%), bloqueantes de los receptores de la angiotensina (26.1%), hipoglucemiantes orales (17.5%), insulina (5.2%), digoxina (29.4%), amiodarona (11.3%), diltiazem (8.9%), verapamilo (5.4%), e inhibidores de la bomba de protones (17.8%).
Para el punto final primario, ACV y embolia sistémica, no se identificó ningún subgrupo (por ejemplo, edad, peso, género, función renal, etnicidad, etc.) con un riesgo relativo diferente al de warfarina.

Este estudio demostró que dabigatrán etexilato, en una dosis de 110 mg dos veces por día, no es inferior a warfarina en la prevención de ACV y embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de hemorragia intracraneal y sangrado general. La dosis más alta de 150 mg dos veces por día reduce significativamente el riesgo de ACV isquémico y hemorrágico, la muerte vascular, hemorragia intracraneal y sangrado total en comparación con warfarina. La dosis más baja de dabigatrán tiene un riesgo significativamente más bajo de sangrado mayor en comparación con la warfarina.

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

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

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos Aleatorizados	6076	6015	6022
ACV y/o EES			
Incidencias (%)	135 (1.12)	183 (1.54)	203 (1.72)
Cociente de riesgo sobre warfarina (95% CI)	0.65 (0.52 - 0.81)	0.89 (0.73- 1.09)	
Superioridad de valor p	p =0,0001	p = 0.2721	

% se refiere al promedio de eventos anuales

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

FOLIO
000157
MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

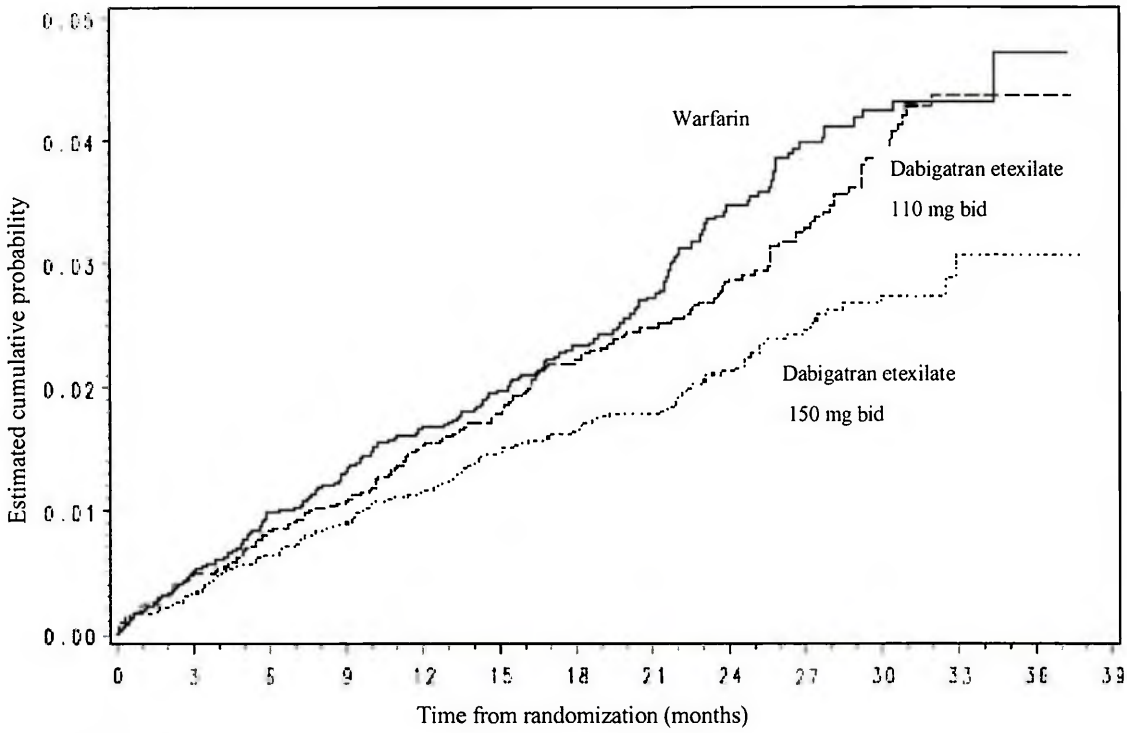


Gráfico 1: Curva estimada de tiempo (Kaplan-Meier) hasta el primer ACV o embolia sistémica

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

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
ACV			
Incidencias (%)	123 (1.02)	171 (1.44)	187 (1.59)
Cociente de riesgo vs. warfarina (95% CI)	0.64 (0.51 - 0.81)	0.91 (0.74 - 1.12)	
valor p	0.0001	0.3553	
EES			
Incidencias (%)	13 (0.11)	15 (0.13)	21 (0.18)
Cociente de riesgo vs. warfarina (95% CI)	0.61 (0.30 - 1.21)	0.71 (0.37 - 1.38)	
valor p	0.1582	0.3099	
ACV isquémico			
Incidencias (%)	104 (0.86)	152 (1.28)	134 (1.14)
Cociente de riesgo vs. warfarina (95%	0.76 (0.59 - 0.98)	1.13 (0.89 - 1.42)	

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

IF-2018-32940767-APN-DERM#ANMAT
Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N.N. 14.225
Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000153 MESA DE ENTRADAS

CI)			
valor p	0.0351	0.3138	
ACV hemorrágico			
Incidencias (%)	12 (0.10)	14 (0.12)	45 (0.38)
Cociente de riesgo vs. warfarina (95% CI)	0.26 (0.14 - 0.49)	0.31 (0.17 - 0.56)	
valor p	<0.0001	0.0001	

% se refiere al promedio de eventos anuales

Tabla 4: Análisis de sobrevida cardiovascular y por todas las causas durante el período de estudio del RE-LY (grupo aleatorizado)

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
Mortalidad por toda causa			
Incidencias (%)	438 (3.64)	446 (3.75)	487 (4.13)
Cociente de riesgo vs. warfarina (95% CI)	0.88 (0.77 - 1.00)	0.91 (0.80 - 1.03)	
valor p	0.0517	0.1308	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	274 (2.28)	289 (2.43)	317 (2.69)
Cociente de riesgo vs. warfarina (95% CI)	0.85 (0.72 - 0.99)	0.90 (0.77 - 1.06)	
valor p	0.0430	0.2081	

% se refiere al promedio de eventos anuales

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

FOLIO
000159
MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

Tabla 5: Otras Medidas Evaluadas

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
ACV/EES/muerte			
Incidencias (%)	520 (4.32)	577 (4.85)	613 (5.20)
Cociente de riesgo vs. warfarina (95%CI)	0.83 (0.74 - 0.93)	0.93 (0.83 - 1.04)	
Valor p	0.0015	0.2206	
ACV/EES/EP/IM/muerte/ sangrado importante (BCN)			
Incidencias (%)	850 (7.06)	863 (7.25)	925 (7.84)
Cociente de riesgo vs. warfarina (95%CI)	0.90 (0.82 - 0.99)	0.92 (0.84 - 1.02)	
Valor p	0.0287	0.0849	
Embolia pulmonar			
Incidencia (%)	18 (0.15)	14 (0.12)	12 (0.10)
Cociente de riesgo vs. warfarina (95%CI)	1.41 (0.71 - 3.06)	1.16 (0.54 - 2.51)	
Valor p	0.2980	0.7076	
Infarto de miocardio			
Incidencias (%)	97 (0.81)	98 (0.82)	75 (0.64)
Cociente de riesgo vs. Warfarina (95%CI)	1.27 (0.94 - 1.71)	1.29 (0.96 - 1.75)	
Valor p	0.1240	0.0929	

Tabla 6 Análisis de función hepática

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

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día N (%)	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día N (%)	Warfarina N (%)
Total tratado	6059 (100.0)	5983 (100.0)	5998 (100.0)
ALT o AST > 3XIns	106 (1.7)	118 (2.0)	125 (2.1)
ALT o AST > 5xLNS	45 (0.7)	36 (0.6)	50 (0.8)
ALT o AST > 3xLNS + Bilirrubina >2xLNS	14 (0.2)	11 (0.2)	21(0.4)

El estudio de extensión de RE-LY (RELY-ABLE) brindó información adicional de seguridad para un amplio grupo de pacientes que continuaron con la misma dosis de dabigatran etexilato que les fue asignada en el estudio RE-LY. Los pacientes eran elegibles para el estudio RELY-ABLE si no habían discontinuado permanentemente la medicación de estudio al momento de realizar la visita final de RE-LY. Los pacientes enrolados continuaron recibiendo la misma dosis doble – ciego de dabigatran etexilato asignada aleatoriamente en RE-LY, por hasta 43 meses de seguimiento luego de concluido RE-LY (seguimiento promedio total RE-LY + RELY-ABLE, 4.5

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N. N° 14215
Director Técnico Apoderado

años). Se enrolaron 5897 pacientes, representando el 49% de los pacientes originales de RE-LY y 86% del total de pacientes elegibles para el estudio RELY-ABLE.
Durante los 2 años y medio de tratamiento adicional en RELY-ABLE, y con hasta 6 años de exposición máxima (exposición total en RELY + RELY-ABLE), se confirmó el perfil de seguridad a largo plazo para ambas dosis de dabigatran etexilato. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad.

Las tasas de eventos observadas, incluyendo sangrado mayor y otros eventos de sangrado fueron consistentes con los hallazgos en RE-LY.

Además del estudio RE-LY, un estudio no intervencionista internacional (GLORIA-AF), recopiló prospectivamente (en su segunda fase) datos de seguridad y eficacia en pacientes con diagnóstico reciente de fibrilación auricular no valvular tratados con dabigatrán etexilato en un entorno real. El estudio incluyó 4859 pacientes tratados con dabigatrán etexilato (dosificación según la práctica clínica local y el rótulo local; 55 % tratados con 150 mg 2 veces al día, 43 % tratados con 110 mg dos veces al día, 2 % tratados con 75 mg dos veces al día). A los pacientes se les hizo un seguimiento durante 2 años. Los valores medios de los puntajes $CHADS_2$ y HAS-BLED fueron 1,9 y 1,2, respectivamente, en comparación con un valor medio de los puntajes $CHADS_2$ y HAS-BLED de 2,1 y 1,3 en el estudio
RE-LY, respectivamente. El tiempo promedio de seguimiento durante el tratamiento fue de 18,3 meses. Se produjo sangrado importante en 0,97 por 100 pacientes-año. Se informó sangrado potencialmente fatal en 0,46 por 100 pacientes-año, hemorragia intracraneana en 0,17 por 100 pacientes-año, y sangrado gastrointestinal en 0,60 por 100 pacientes-año. Se presentó accidente cerebrovascular en 0,65 por 100 pacientes-año. Asimismo, en un estudio no intervencionista [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] realizado en más de 134 000 pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular no valvular en los Estados Unidos (que aportó más de 37 500 pacientes-año de tiempo de seguimiento durante el tratamiento) se asoció al dabigatrán etexilato (84 % de pacientes tratados con 150 mg dos veces al día, 16 % de pacientes tratados con 75 mg dos veces al día) con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico
(razón de riesgos instantáneos 0,80; intervalo de confianza del 95 % [IC] 0,67 – 0,96), de hemorragia intracraneana (razón de riesgos instantáneos 0,34; IC 0,26 – 0,46) y de mortalidad (razón de riesgos instantáneos 0,86; IC 0,77 – 0,96), y con un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal
(razón de riesgos instantáneos 1,28; IC 1,14 – 1,44) en comparación con la warfarina. No se observó una diferencia significativa en el caso de sangrado importante (razón de riesgos instantáneos 0,97; IC 0,88 – 1,07).

Estas observaciones en entornos reales resultan compatibles con el perfil de seguridad y eficacia establecido para el dabigatrán etexilato en esta indicación.

Manejo de síntomas gastrointestinales

En un estudio exploratorio se evaluó la eficacia de dos estrategias de manejo de síntomas gastrointestinales (SGI): la administración de Pradaxa dentro de los 30 minutos posteriores a una de las comidas principales y el agregado de pantoprazol en un régimen de 40 mg diarios.
En total, n = 1067 pacientes tratados con Pradaxa ingresaron en el estudio; 117 pacientes desarrollaron SGI y fueron aleatorizados a uno de los dos tratamientos.
Ambas estrategias de manejo iniciales (la administración de Pradaxa luego de una comida y el agregado de pantoprazol 40 mg diarios) brindaron un alivio completo de los SGI primarios en más del 55 % de los pacientes que informaron SGI (administración de Pradaxa después de una comida: 55,9 %; pantoprazol: 67,2 %).

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Como estrategia individual de manejo de los SGI, el agregado de pantoprazol en un régimen de 40 mg diarios permitió una completa resolución de los síntomas en el 67,2 % de los pacientes luego de 4 semanas de tratamiento, en tanto que la administración
de Pradaxa tras una de las comidas principales se tradujo en la resolución completa de los síntomas en el 55,9 % de los pacientes. Luego de 1 semana de tratamiento, se logró una completa resolución de los síntomas en el 51,7 % de los pacientes que recibieron pantoprazol frente a un 39,0 % en el caso de los pacientes que tomaron Pradaxa luego de una comida.
En los pacientes que al finalizar las 4 semanas no tenían una respuesta completa a la estrategia inicial debía implementarse además una estrategia alternativa (= estrategias combinadas) durante 4 semanas más.
Se informó una efectividad completa o parcial luego de 4 semanas de las estrategias de manejo combinadas (8 semanas, tratamiento total) en 12 de 14 (85,7 %) pacientes que tomaron Pradaxa después de una comida en la primera parte del estudio y en 12 de 15 (80,0 %) pacientes que tomaron pantoprazol en la primera parte del estudio.
Ultimamente, 92 (78.6%) pacientes (79 con efectividad completa y 13 con efectividad parcial) experimentaron resultados positivos usando las dos estrategias de manejo GIS. 45 en el grupo de Pradaxa después de una comida (39 efectividad completa + 6 efectividad parcial) y 47 en el grupo pantoprazol (40 efectividad completa + 7 efectividad parcial).

Pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular
Se llevó a cabo un estudio exploratorio, aleatorizado, prospectivo, abierto, multicéntrico con adjudicación central y ciega de los criterios de valoración (RE-CIRCUIT) en 704 pacientes que estaban bajo tratamiento anticoagulante estable. En el estudio se compararon 150 mg de dabigatrán etexilato ininterrumpido administrado dos veces al día con warfarina ajustada según RIN en la ablación con catéter de la fibrilación auricular persistente o paroxística. De los 704 pacientes enrolados, 317 fueron sometidos a ablación de la fibrilación auricular sin interrumpir el tratamiento con dabigatrán y 318 fueron sometidos a ablación de la fibrilación auricular sin interrumpir el tratamiento con warfarina. A todos los pacientes se les realizó una ecocardiografía transesofágica (ETE) antes de la ablación con catéter. El criterio de valoración primario (sangrado importante adjudicado de acuerdo con el criterio de la ISTH) se presentó en 5 (1,6 %) pacientes del grupo de dabigatrán etexilato y en 22 (6,9 %) pacientes del grupo de warfarina (diferencia de riesgo -5,3 %; IC 95 % -8,4, -2,2; P=0,0009). No hubo ningún evento de accidente cerebrovascular/embolia sistémica/ataque isquémico transitorio (AIT) (criterio de valoración compuesto) en el grupo de dabigatrán etexilato, y hubo un evento (AIT) en el grupo de warfarina desde el momento de la ablación y hasta 8 semanas postablación. La tasa de incidencia compuesta de MBE y de eventos de tromboembolia (accidente cerebrovascular/embolia sistémica/AIT) fue menor en el grupo de dabigatrán etexilato (5 [1,6 %] versus 23 [7,2 %] pacientes). En este estudio exploratorio quedó demostrado que el dabigatrán etexilato estuvo asociado con una reducción significativa desde el punto de vista estadístico y clínicamente relevante de la tasa de MBE en comparación con la warfarina ajustada según RIN, y no hubo diferencias en la incidencia de accidente cerebrovascular o de embolia sistémica en el contexto de la ablación.

Pacientes que fueron sometidos a una intervención coronaria percutánea con colocación de *stent*
Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, prospectivo, abierto con adjudicación ciega de los criterios de valoración (PROBE) (Fase IIIb) para evaluar el tratamiento doble con dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor (antagonista del receptor P2Y12) versus el tratamiento triple con warfarina (ajustada a un RIN de 2,0 - 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y aspirina en 2725 pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a una ICP con colocación de *stent* (ICP RE-DUAL). Los pacientes fueron aleatorizados al tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg 2 veces al día, al

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg 2 veces al día o al tratamiento triple con warfarina. Los pacientes de edad avanzada que viven fuera de los Estados Unidos (≥80 años de edad en todos los países, ≥70 años de edad en Japón) fueron aleatorizados al grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg o al grupo de tratamiento triple con warfarina. El desenlace primario consistió en una combinación de sangrado mayor según la definición de la ISTH o en un evento de sangrado no mayor, pero clínicamente relevante.

La incidencia del desenlace primario ocurrió en el 15,4 % (151 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg en comparación con 26,9 % (264 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (HR 0,52; IC 95 % 0,42; 0,63; P<0,0001 para la no inferioridad y P<0,0001 para la superioridad) y de 20,2 % (154 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg en comparación con 25,7 % (196 pacientes) en el correspondiente grupo de tratamiento triple con warfarina (HR 0,72; IC 95 % 0,58; 0,88; P<0,0001 para la no inferioridad y P=0,002 para la superioridad). Como parte del análisis descriptivo, los eventos de sangrado mayor de la clasificacióndel grupo de trombólisis en el infarto de miocardio (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*, TIMI) fueron menores en ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato que en el grupo de tratamiento triple con warfarina: 14 eventos (1,4 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg en comparación con 37 eventos (3,8 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (HR 0,37; IC 95 % 0,20; 0,68; P=0,002) y 16 eventos (2,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg en comparación con 30 eventos (3,9 %) en el correspondiente grupo de tratamiento triple con warfarina (HR 0,51; IC 95 % 0,28; 0,93; P=0,03). Ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato presentaron tasas de hemorragia intracraneana menores que las del correspondiente grupo de tratamiento triple con warfarina: 3 eventos (0,3 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg en comparación con 10 eventos (3,8 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (HR 0,30; IC 95 % 0,08; 1,07; P=0,06) y 1 evento (0,1 %) en el correspondiente grupo de tratamiento triple con warfarina (HR 0,12; IC 95% 0,02; 0,98; P=0,047). La incidencia del desenlace de eficacia compuesto de muerte, eventos tromboembólicos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o embolia sistémica) o revascularización no planificada en los dos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato combinados fue no inferior a la del grupo de tratamiento triple con warfarina (13,7 % versus 13,4 % respectivamente; HR 1,04; IC 95%: 0,84; 1,29; P=0,0047 para la no inferioridad). No hubo diferencias estadísticas en los componentes individuales del desenlace de eficacia entre cualquiera de los grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato y el tratamiento triple con warfarina.

En este estudio quedó demostrado que el tratamiento doble con dabigatrán etexilato y un antagonista del receptor P2Y12, redujo significativamente el riesgo de sangrado versus el tratamiento triple con warfarina, siendo no inferior para el desenlace compuesto de eventos tromboembólicos , en pacientes con fibrilación auricular sometidos a una ICP con colocación de *stent*.

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

Un estudio fase II examinó el uso de dabigatrán etexilato y warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de reemplazo de válvula cardíaca (es decir durante la internación en el hospital) y en pacientes que recibieron un reemplazo mecánico de válvula cardíaca hace más de tres meses. En este estudio se observó un desbalance en eventos tromboembólicos y de sangrados totales (principalmente menores), desfavorables para dabigatrán etexilato. En los pacientes de post-operatorio temprano, el sangrado mayor se manifestó predominantemente

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

como derrame pericárdico hemorrágico, específicamente en los pacientes que habían comenzado dabigatrán etexilato en forma temprana (ej. en el día 3) luego de la cirugía de reemplazo valvular

Estudios clínicos del tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y la prevención de la muerte relacionada:

La evidencia clínica obtenida a partir de dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, replicados, RE-COVER y RE-COVER II ha demostrado que dabigatrán etexilato es un tratamiento seguro y efectivo para la TVP y/o la EP. En estos estudios se comparó dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) con warfarina (valor objetivo de RIN 2,0-3,0) en pacientes con TVP y/o EP aguda. El objetivo primario de estos estudios fue determinar si dabigatrán era no inferior a la warfarina en la reducción de la ocurrencia del criterio de valoración primario, que fue el criterio de valoración compuesto de TVP y/o EP sintomática recurrente y muertes relacionadas dentro del período de tratamiento agudo de 6 meses.

En los estudios RE-COVER y RE-COVER II combinados, un total de 5.153 pacientes fueron aleatorizados y 5.107 de ellos recibieron tratamiento. Los eventos índice en el nivel basal fueron: TVP -68,5 %, EP -22,2 %, EP y TVP -9,1 %. Los factores de riesgo más frecuentes fueron antecedentes de TVP y/o EP -21,5 %, cirugía/traumatismo -18,1 %, insuficiencia venosa -17,6 % e inmovilización prolongada -14,6 %. Las características basales de los pacientes fueron: media de edad 54,8 años, sexo masculino 59,5 %, raza caucásica 86,1 %, raza asiática 11,8 %, raza negra 2,1 %. Las comorbilidades incluyeron: hipertensión 35,5 %, diabetes mellitus 9,0 %, arteriopatía coronaria 6,8 % y úlcera gástrica o duodenal 4,1 %.

La duración del tratamiento con la dosis fija de dabigatrán fue 174,0 días sin monitoreo de la coagulación. En el caso de los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana del tiempo dentro del rango terapéutico (RIN 2,0 a 3,0) fue 60,6 %. Los medicamentos concomitantes incluyeron vasodilatadores 28,5 %, reguladores del sistema renina-angiotensina 24,7 %, hipolipemiantes 19,1 %, betabloqueantes 14,8 %, bloqueadores del canal de calcio 9,7 %, AINES 21,7 %, aspirina 9,2 %, antiplaquetarios 0,7 %, inhibidores de la P-gp 2,0 % (verapamilo -1,2 % y amiodarona -0,4 %).

Éstos dos estudios en pacientes con TVP y/o EP aguda tratados inicialmente durante un mínimo de 5 días con tratamiento parenteral (estudios RE-COVER y RE-COVER II), demostraron que el tratamiento con dabigatrán etexilato administrado en dosis de 150 mg dos veces al día era no inferior al tratamiento con warfarina (valores p para la no inferioridad: RE-COVER $p < 0,0001$, RE-COVER II $p = 0,0002$). Los eventos de sangrado (ESG, ESG/ESCR y sangrado de cualquier tipo) fueron significativamente más bajos en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Gráfico 2: Tiempo hasta el primer evento adjudicado de TEV y muerte relacionada con TEV hasta el fin del período postratamiento para el conjunto de datos combinados de RE-COVER y RE-COVER II

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

A.N.M.A.T. FOLIO 000464 MESA DE ENTRADAS

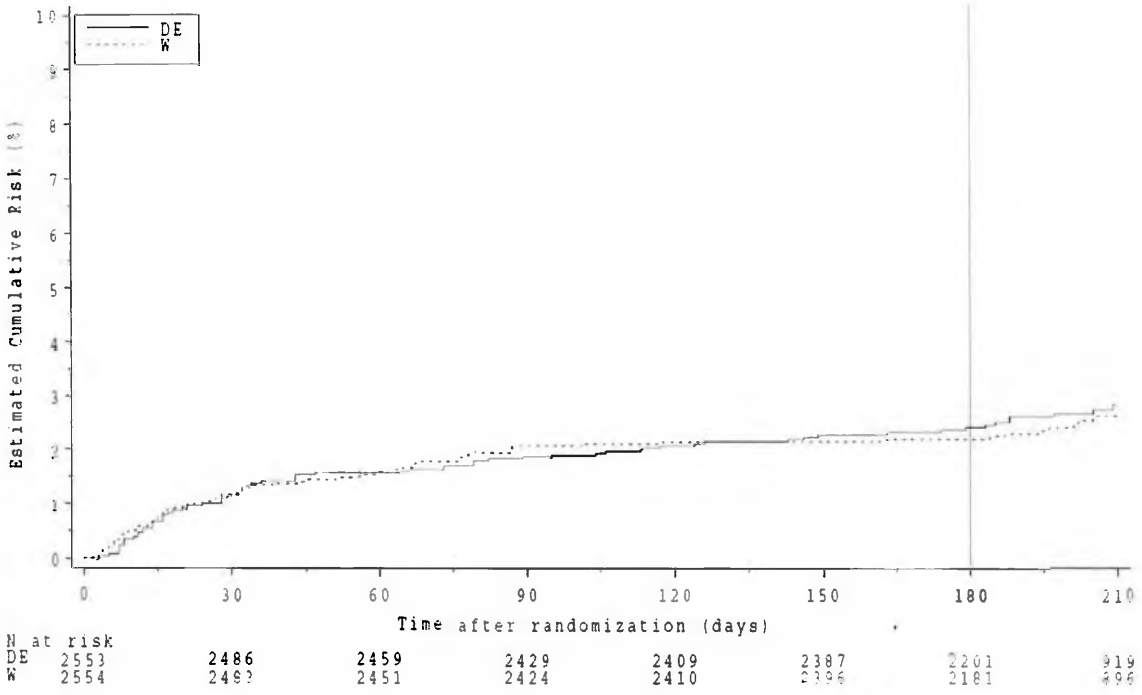


Tabla 7: Análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios (TEV es un criterio de valoración compuesto de TVP y/o EP) hasta el fin del período postratamiento para los estudios RE-COVER y RE-COVER II combinados

	Dabigatrán etexilato 150 mg	Warfarina
RE-COVER/ RE-COVER II combinados		
Pacientes, n (%)	2.553 (100,0)	2.554 (100,0)
TEV sintomática recurrente y muerte relacionada con TEV	68 (2,7)	62 (2,4)
Razón de riesgo versus warfarina	1,09	
IC 95 %	(0,77, 1,54)	
Criterios de valoración de eficacia secundarios		
TEV sintomática recurrente y muertes por todas las causas	109 (4,3)	104 (4,1)
IC 95 %	3,52- 5,13	3,34- 4,91
TVP sintomática	45 (1,8)	39 (1,5)
IC 95 %	1,29- 2,35	1,09-2,08

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrover
Boehringer Ingelheim
M.N. 14.226
Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000165 MESA DE ENTRADAS

EP sintomática	27 (1,1)	26 (1,0)
IC 95 %	0,70 -1,54	0,67- 1,49
Muertes relacionadas con TEV	4 (0,2)	3 (0,1)
IC 95 %	0,04- 0,40	0,02- 0,34
Muertes por todas las causas	51 (2,0)	52 (2,0)
IC 95 %	1,49-2,62	1,52- 2,66

Otros parámetros evaluados

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
El infarto de miocardio se produjo con una frecuencia baja en todos los cuatro estudios de TEV en todos los grupos de tratamiento. La muerte de origen cardíaco se produjo en un paciente del grupo de tratamiento con warfarina.
En los tres estudios con control activo, se informó una mayor incidencia de infarto de miocardio en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato (20; 0,5 %) que en aquellos que recibieron warfarina (5; 0,1 %).

En el estudio RE-SONATE, en el cual se comparó el dabigatrán etexilato frente a un placebo, hubo 1 evento de infarto de miocardio en cada uno de los grupos de tratamiento, lo cual dio lugar a tasas de infarto de miocardio con dabigatrán iguales a las observadas con el placebo.

Pruebas de función hepática

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

En los estudios con control activo RE-COVER, RE-COVER II y RE-MEDY ocurrieron potenciales anormalidades de las pruebas de función hepática, con una incidencia comparable o más baja en los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que en los pacientes tratados con warfarina. En el estudio RE-SONATE, no hubo ninguna diferencia marcada entre los grupos de dabigatrán y de placebo en lo que respecta a valores de pruebas de función hepática anormales posiblemente significativos desde el punto de vista clínico.

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

La evidencia clínica ha demostrado que el dabigatrán etexilato es un tratamiento seguro y efectivo para la TVP y/o la EP recurrente. Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados, de grupos paralelos, doble ciego, en pacientes previamente tratados con terapia anticoagulante. En el estudio RE-MEDY, un estudio con control de warfarina, se enrolaron pacientes que ya habían sido tratados durante un lapso de 3 a 12 meses y que necesitaban continuar con el tratamiento anticoagulante, y en el estudio RE-SONATE, un estudio con control de placebo, se enrolaron pacientes que ya habían sido tratados durante 6 a 18 meses con inhibidores de la vitamina K.

El objetivo del estudio RE-MEDY fue comparar la seguridad y la eficacia del dabigatrán etexilato oral (150 mg dos veces al día) frente a la warfarina (valor objetivo de RIN 2,0-3,0) para el tratamiento prolongado y la prevención de la TVP y/o la EP sintomática recurrente. Un total

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

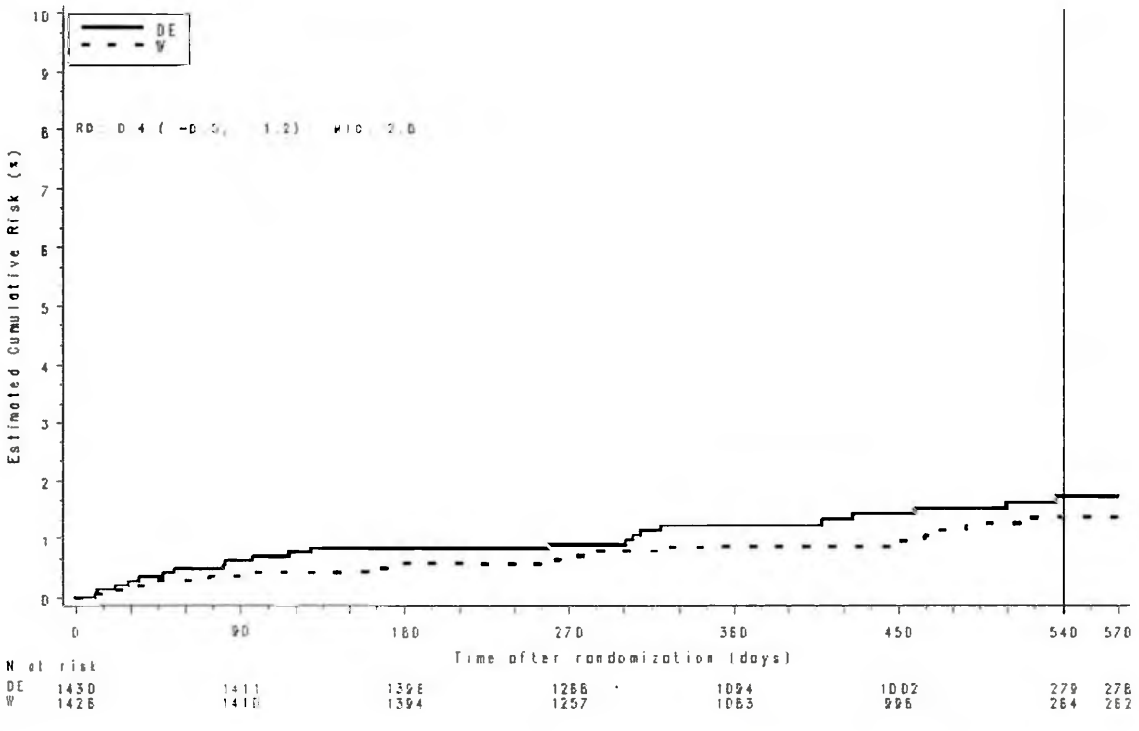
A.N.M.A.T. FOLIO 00165 MESA DE ENTRADAS

de 2.866 pacientes fueron aleatorizados, y 2.856 de ellos recibieron tratamiento. Los eventos índice en el nivel basal fueron: TVP -65,1 %, EP -23,1 %, EP y TVP -11,7 %. Las características basales de los pacientes fueron: media de edad 54,6 años, sexo masculino 61,0 %, raza caucásica 90,1 %, raza asiática 7,9 %, raza negra 2,0 %. Las comorbilidades incluyeron hipertensión 38,6 %, diabetes mellitus 9,0 %, arteriopatía coronaria 7,2 % y úlcera gástrica o duodenal 3,8 %. Medicamentos concomitantes: reguladores del sistema renina-angiotensina 27,9 %, vasodilatadores 26,7 %, hipolipemiantes 20,6 %, AINES 18,3 %, betabloqueantes 16,3 %, bloqueadores del canal de calcio 11,1 %, aspirina 7,7 %, inhibidores de la P-gp 2,7 % (verapamilo 1,2 % y amiodarona 0,7 %), antiplaquetarios 0,9 %. La duración del tratamiento con dabigatrán etexilato fue de entre 6 y 36 meses (mediana -534,0 días). En el caso de los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana del tiempo dentro del rango terapéutico (RIN 2,0-3,0) fue 64,9 %.

El estudio RE-MEDY demostró que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día fue no inferior a la warfarina (p = 0,0135 para la no inferioridad). Los eventos de sangrado (ESG/ESCR; sangrado de cualquier tipo) fueron significativamente más bajos en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Al igual que lo observado en los estudios RE-COVER/RE-COVER II combinados, en el estudio RE-MEDY el uso concomitante de inhibidores de la P-gp fue informado por un número reducido de pacientes (2,7 %); el verapamilo (1,2 %) y la amiodarona (0,7 %) fueron los más frecuentes. En los estudios de tratamiento de la TEV aguda combinados, el uso concomitante de inhibidores de la P-gp fue informado por un número reducido de pacientes (2,0 %); los más frecuentes fueron verapamilo (1,2 % en total) y amiodarona (0,4 % en total).

Gráfico 3: Tiempo hasta el primer evento adjudicado de TEV y muerte relacionada con TEV hasta el fin del período de tratamiento planeado para el estudio RE-MEDY



2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 14.225
Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000167 MESA DE ENTRADAS

En la Tabla 8 se presentan los datos de los resultados clave del estudio RE-MEDY.

Tabla 8: Análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios (TEV es un criterio de valoración compuesto de TVP y/o EP) hasta el fin del período postratamiento para el estudio RE-MEDY

	Dabigatrán etexilato 150 mg	Warfarina
RE-MEDY		
Pacientes, n (%)	1.430 (100,0)	1.426 (100,0)
TEV sintomática recurrente y muerte relacionada con TEV	26 (1,8)	18 (1,3)
Razón de riesgo versus warfarina	1,44	
IC 95 %	0,78, 2,64	
Valor p (no inferioridad)	0,0135	
Pacientes con evento a los 18 meses	22	17
Riesgo acumulado a los 18 meses (%)	1,7	1,4
Diferencia de riesgo frente a la warfarina (%)	0,4	
IC 95 %	-0,5, 1,2	
Valor p (no inferioridad)	< 0,0001	
Criterios de valoración de eficacia secundarios		
TEV sintomática recurrente y muertes por todas las causas	42 (2,9)	36 (2,5)
IC 95 %	2,12, 3,95	1,77, 3,48
TVP sintomática	17 (1,2)	13 (0,9)
IC 95 %	0,69, 1,90	0,49, 1,55
EP sintomática	10 (0,7)	5 (0,4)
IC 95 %	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Muertes relacionadas con TEV	1 (0,1)	1 (0,1)
IC 95 %	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Muertes por todas las causas	17 (1,2)	19 (1,3)
IC 95 %	0,69, 1,90	0,80, 2,07

El objetivo del estudio RE-SONATE fue evaluar la superioridad de dabigatrán etexilato frente al placebo para la prevención de la TVP y/o EP sintomática recurrente en pacientes que ya habían completado 6 a 18 meses de tratamiento con antagonistas de la vitamina K. El

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

tratamiento previsto era 5 meses de dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día sin necesidad de monitoreo.

Los eventos índice en el nivel basal fueron: TVP 64,5 %, EP 27,8 %, EP y TVP 7,7 %. Un total de 1.353 pacientes fueron aleatorizados, y 1.343 de ellos recibieron tratamiento. Las características basales de los pacientes fueron: media de edad 55,8 años, sexo masculino 55,5 %, raza caucásica 89,0 %, raza asiática 9,3 %, raza negra 1,7 %. Las comorbilidades incluyeron hipertensión 38,8 %, diabetes mellitus 8,0 %, arteriopatía coronaria 6,0 % y úlcera gástrica o duodenal 4,5 %. Medicamentos concomitantes: reguladores del sistema renina-angiotensina 28,7 %, vasodilatadores 19,4 %, hipolipemiantes 17,9 %, betabloqueantes 18,5 %, bloqueadores del canal de calcio 8,9 %, AINES 12,1 %, aspirina 8,3 %, antiplaquetarios 0,7 %, inhibidores de la P-gp 1,7 % (verapamilo 1,0 % y amiodarona 0,3 %).

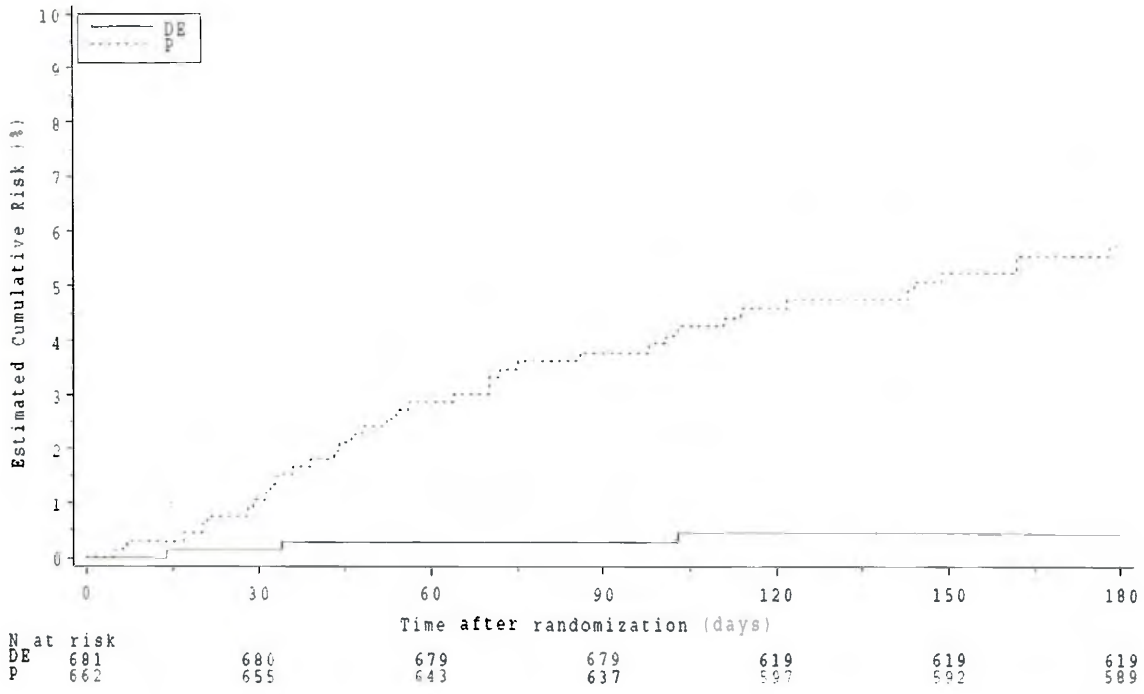
El estudio RE-SONATE demostró que dabigatrán etexilato era superior al placebo para la prevención de los eventos de TVP/EP sintomática recurrente, incluidas las muertes por causa desconocida, con una reducción del riesgo del 92 % durante el período de tratamiento ($p < 0,0001$). Todos los análisis secundarios y de sensibilidad del criterio de valoración primario y todos los criterios de valoración secundarios confirmaron la superioridad de dabigatrán etexilato respecto del placebo. Las tasas de ESG y la combinación de ESG/ESCR fueron significativamente más altas en los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que en aquellos que recibieron placebo.

El estudio incluyó un seguimiento observacional de 12 meses tras la conclusión del tratamiento. Luego de interrumpirse la medicación del estudio, el efecto se mantuvo hasta el fin del seguimiento, lo que indica que el efecto inicial del tratamiento de dabigatrán etexilato se sostuvo. No se observó ningún efecto rebote. Al final del seguimiento, la tasa de eventos de TEV en los pacientes tratados con dabigatrán etexilato fue del 6,9 % frente a un 10,7 % en el grupo de placebo (razón de riesgo 0,61 (0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

FOLIO 000169 MESA DE ENTRADAS

Gráfico 4: Tiempo hasta el primer evento adjudicado de TEV y muerte relacionada con TEV hasta el fin del período de tratamiento planeado para el estudio RE-SONATE



En la Tabla 9 se presentan los datos de los resultados clave del estudio RE-SONATE.

Tabla 9: Análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios (TEV es un criterio de valoración compuesto de TVP y/o EP) hasta el fin del período postratamiento para el estudio RE-SONATE

	Dabigatrán etexilato 150 mg	Placebo
RE-SONATE		
Pacientes, n (%)	681 (100,0)	662 (100,0)
TEV sintomática recurrente y muertes relacionadas	3 (0,4)	37 (5,6)
Razón de riesgo	0,08	
IC 95 %	0,02, 0,25	
Valor p	< 0,0001	
Criterios de valoración de eficacia secundarios		
TEV sintomática recurrente y muertes por todas las causas	3 (0,4)	37 (5,6)
IC 95 %	0,09, 1,28	3,97, 7,62
TVP sintomática	2 (0,3)	23 (3,5)
IC 95 %	0,04, 1,06	2,21, 5,17
EP sintomática	1 (0,1)	14 (2,1)
IC 95 %	0,00, 0,82	1,16, 3,52

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Muertes relacionadas con TEV	0 (0)	0 (0)
IC 95 %	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Muertes por causa desconocida	0 (0)	2 (0,3)
IC 95 %	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Muertes por todas las causas	0 (0)	2 (0,3)
IC 95 %	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Otros parámetros evaluados

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

El infarto de miocardio se produjo con una frecuencia baja en todos los cuatro estudios de TEV en todos los grupos de tratamiento. La muerte de origen cardíaco se produjo en un paciente del grupo de tratamiento con warfarina.

En los tres estudios con control activo, se informó una mayor incidencia de infarto de miocardio en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato (20; 0,5 %) que en aquellos que recibieron warfarina (5; 0,1 %).

En el estudio RE-SONATE, en el cual se comparó el dabigatrán etexilato frente a un placebo, hubo 1 evento de infarto de miocardio en cada uno de los grupos de tratamiento, lo cual dio lugar a tasas de infarto de miocardio con dabigatrán iguales a las observadas con el placebo.

Pruebas de función hepática

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

En los estudios con control activo RE-COVER, RE-COVER II y RE-MEDY ocurrieron potenciales anormalidades de las pruebas de función hepática, con una incidencia comparable o más baja en los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que en los pacientes tratados con warfarina. En el estudio RE-SONATE, no hubo ninguna diferencia marcada entre los grupos de dabigatrán y de placebo en lo que respecta a valores de pruebas de función hepática anormales posiblemente significativos desde el punto de vista clínico.

FARMACOCINÉTICA

Luego de la administración oral de dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un rápido incremento de las concentraciones plasmáticas con un pico de concentración (C_{max}) alcanzado dentro de las 0,5 y 2,0 horas post-administración. La Cmax y el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática-tiempo fueron proporcionales a la dosis. Luego de la Cmax, las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una declinación bi-exponencial con una vida media terminal de aproximadamente 11 horas en sujetos sanos añosos. Después de dosis múltiples se observó una vida media final de aproximadamente 12 - 14 horas. La vida media fue independiente de la dosis. Sin embargo la vida media se prolonga si la función renal se deteriora como se muestra debajo, en la Tabla 10.

Tabla 10: Vida media de dabigatrán en sujetos sanos y sujetos con función renal deteriorada.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

A.N.M.A.T. FOLIO 000171 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

La biodisponibilidad oral puede incrementarse por un factor de 1,4 (+37 %) en comparación con la formulación de la cápsula de referencia al tomar los pellets sin la cubierta de la cápsula de HPMC. Entonces, la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse siempre en la utilización clínica para evitar el aumento no intencionado de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de no abrir las cápsulas y tomar los pellets solos (por ejemplo esparcidos sobre la comida o en bebidas) (ver Posología y Forma de Administración).

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

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

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

Se observó una baja unión de dabigatrán a proteínas plasmáticas humanas (34 – 35%), independiente de la concentración. El volumen de distribución de dabigatrán de 60 – 70 litros

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 14.225
Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000172 MESA DE ENTRADAS

excedió el volumen del agua corporal total, indicando una distribución moderada de dabigatrán en los tejidos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:
La exposición (ABC) de dabigatrán luego de la administración oral de dabigatrán etexilato en un estudio de Fase I fue aproximadamente 3 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (CLCr entre 30 – 50 mL/min) que en aquéllos sin insuficiencia renal.
En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal severa (CLCr 10 - 30 mL/min), la exposición (ABC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la vida media aproximadamente 2 veces más larga que la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones de Posología y forma de Administración y Contraindicaciones).

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

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

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

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

La mediana de ClCr en el estudio RE-COVER fue 100.3 ml/min. El 21,7 % de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (ClCr > 50 - < 80 ml/min) y el 4,5 % de los pacientes tenía insuficiencia renal moderada (ClCr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron concentraciones valle en estado de equilibrio de dabigatrán que fueron en promedio 1.7 y 3.4 veces más altas en comparación con los pacientes con ClCr > 80 ml/min. Se observaron valores similares para la ClCr en el estudio RE-COVER II.

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

La mediana de ClCr en el estudio RE-MEDY y en el estudio RE-SONATE fue 99,0 ml/min y 99,7 ml/min respectivamente. El 22,9 % y el 22,5 % de los pacientes tuvo valores de ClCr > 50 - < 80 ml/min, y el 4,1 % y el 4,8 % tuvo valores de ClCr de 30-50 ml/min en el estudio RE-MEDY y en el estudio RE-SONATE.

Personas de edad avanzada:
Los estudios de Fase I de farmacocinética mostraron un incremento de 1,4 a 1,6 veces (+ 40 al 60%) en el ABC y de más de 1,25 veces (+ 25%) en la C_{max} comparados con sujetos jóvenes.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

A.N.M.A.T. 0 6 JUL 2018 ENTRADAS

El ABCT,ss y la Cmax,ss en hombres y mujeres mayores (> 65 años) fue aproximadamente 1.9 y 1.6 más alto para mujeres mayores en comparación con mujeres jóvenes, y 2.2 y 2.0 más alto para hombres mayores que en hombres de 18 - 40 años.

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

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

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

Prevención de Eventos de Tromboembolia Venosa en pacientes que se han sometido a cirugía ortopédica mayor:
Los pacientes con disfunción hepática moderada y severa (clasificación Child-Pugh B y C) o enfermedad hepática que se espera que tenga algún impacto sobre la sobrevida o con enzimas hepáticas elevadas ≥ 2 del Límite Normal Superior (LNS) se excluyeron de los estudios clínicos.

Prevención de ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo, pero no limitándose, a la elevación persistente de las enzimas hepáticas ≥ 2 del Límite Normal Superior o hepatitis A, B o C.

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

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con disfunción hepática moderada o severa (Clase B y C de Child-Pugh) o con una enfermedad hepática con una repercusión prevista en la sobrevida del paciente o con enzimas hepáticas elevadas en valores ≥ 2 veces el límite superior del rango normal (LSN).

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con disfunción hepática moderada o severa (Clase B y C de Child-Pugh) o con una enfermedad hepática con una repercusión prevista en la sobrevida del paciente o con enzimas hepáticas elevadas en valores ≥ 2 veces el límite superior del rango normal (LSN).

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

Sexo:

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. 14.225
Director Técnico Apoderado

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 1,3 veces (+30 %) más altos en las concentraciones valle y en las concentraciones post dosis

Este hallazgo careció de relevancia clínica.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La exposición al fármaco en los estudios de prevención primaria de la TEV fue aproximadamente 1,4 a 1,5 veces más alta (+40 % a 50 %) en las pacientes de sexo femenino.

Este hallazgo careció de relevancia clínica.

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

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

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

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

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

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Dronedarona: La administración concomitante de dabigatrán etexilato y dronedarona aumentó los valores totales del ABC0-∞ y de la Cmáx de dabigatrán 2,4 y 2,3 veces (+ 138% y + 125%), respectivamente, tras dosis múltiples de 400 mg de dronedarona dos veces al día; y 2,1 y 1,9 veces (+ 114% y + 87%), respectivamente, tras una dosis única de 400 mg. La vida media terminal y la depuración renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Con la administración de una dosis única y de dosis múltiples de dronedarona 2 horas después de recibir dabigatrán etexilato, los valores del ABC0-∞ de dabigatrán aumentaron 1,3 y 1,6 veces, respectivamente.

Verapamilo: Cuando dabigatrán etexilato se administró conjuntamente con verapamilo oral, la Cmax y el ABC de dabigatrán aumentaron dependiendo del tiempo de administración y la formulación de verapamilo.

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

No se observaron interacciones significativas cuando se administró verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la Cmax aproximadamente 10% y el ABC aproximadamente 20%). Esto se explica por la absorción completa de dabigatrán después de 2 horas (ver Posología y forma de administración).

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

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

Ketoconazol: el ketoconazol administrado por vía sistémica aumentó los valores totales de ABC0-∞ y Cmax de dabigatrán por un factor de alrededor de 2,4 (+138 % y 135%, respectivamente), después de una dosis única de 400 mg, y en incrementos por un factor aproximadamente de 2,5 (+153% y 149%, respectivamente), después de dosificación múltiple de 400 mg cada día. El tiempo pico, la vida media terminal, y el tiempo promedio de residencia no fueron afectados por el ketoconazol.

Claritromicina: cuando se administró claritromicina 500 mg dos veces al día junto con dabigatrán etexilato no se observó interacción PK alguna clínicamente relevante (aumentó la Cmax aproximadamente 15 % y el ABC aproximadamente 19%).

Quinidina: la quinidina se administró en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, y al 3° día con o sin quinidina. El $ABC_{T,ss}$ y la $Cmax_{,ss}$ de dabigatrán aumentaron un promedio de 1,5 veces (+53 % y 56 %) respectivamente con quinidina concomitante.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Ticagrelor: cuando una única dosis de 75 mg de dabigatrán etexilato fue co-administrada simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el ABC y la Cmax de dabigatrán se incrementaron en 1.73 veces y 1.95 veces (+73% y +95%) respectivamente. Luego de múltiples dosis de ticagrelor 90 mg dos veces al día, el incremento de la exposición a dabigatrán se redujo a 1.56 veces y 1.46 veces (+56% y +46%) para la Cmax y el ABC, respectivamente.
La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatran etexilato (en estado estacionario) incrementó el $ABC_{t,ss}$ y la $Cmax_{ss}$ en 1.49 veces y 1.65 veces (+49% y 65%) respectivamente en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor fue administrada 2 horas posteriores a 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el incremento del $ABC_{t,ss}$ y $Cmax_{ss}$ de dabigatrán se redujo a 1.27 veces y 1.23 veces (+27% y 23%), respectivamente, en comparación con dabigatrán administrado solo. La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato incrementó el $ABC_{(SS)}$ y Cmax $_{(SS)}$ ajustado de dabigatrán 1.26 veces y 1.29 veces, respectivamente, comparado cuando dabigatrán fue administrado solo.

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

Medicación conjunta con inductores P-gp
Rifampicina: la dosificación previa de prueba del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg al día durante 7 días disminuyó el pico total de dabigatrán y la exposición total un 65.5 y 67 %, respectivamente. Se redujo el efecto inductor dando como resultado la exposición de dabigatrán cerca de la referencia al día 7 después de suspender el tratamiento con rifampicina. No se observó aumento alguno de biodisponibilidad después de otros 7 días.
Co Administración con inhibidores plaquetarios:
Ácido acetilsalicílico (AAS): el efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y el ácido acetilsalicílico sobre el riesgo de sangrados se estudió en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de Fase II en el que se aplicó una administración conjunta de AAS aleatorizada. Basado en análisis de regresión logística, la administración conjunta de AAS y dabigatrán etexilato 150 mg dos veces por día puede aumentar el riesgo de sangrado de 12 % a 18 % y 24% con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente.
A partir de los datos reunidos del estudio RE-LY de Fase III, se observó que la medicación conjunta de AAS o clopidogrel con dabigatrán etexilato en dosis de 110 ó 150 mg dos veces al día puede aumentar el riesgo de un sangrado mayor. Sin embargo, el aumento de la tasa de eventos de sangrado por la Co Administración con AAS o clopidogrel también se observó con warfarina.

AINES: Se demostró que los AINEs administrados para analgesia perioperatoria de corto plazo no se asocian con el incremento del riesgo de sangrado cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Existe evidencia limitada con respecto al uso regular de medicamentos AINE con vida media menor a 12 horas durante el tratamiento con dabigatrán etexilato y la misma no sugirió riesgo adicional de sangrado.

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

Clopidogrel: en un estudio de Fase I con hombres jóvenes voluntarios sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel dio por resultado no prolongar

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

A.N.M.A.T. FOLIO 000177 MESA DE ENTRADAS

adicionalmente los tiempos de sangrado capilar (CBT) en comparación con la monoterapia de clopidogrel. Adicionalmente, el ABCT,ss y la Cmax,ss de dabigatrán y las mediciones de coagulación del efecto de dabigatrán, aPTT, TCE o TT (anti FIIa), o la inhibición de agregación plaquetaria (IPA) como medición del efecto de clopidogrel, permanecieron sin cambios en comparación con el tratamiento combinado y los respectivos como monoterapia. Con una dosis de carga de 300 ó 600 mg de clopidogrel, el ABCt,ss y la Cmax,ss de dabigatrán aumentaron por un factor de aproximadamente 1,3 a 1,4 (+30 y 40%) (ver en los párrafos anteriores la subsección referida al AAS).

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

Co Administración con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:
Los ISRS incrementaron el riesgo de sangrado en el estudio RE-LY en todos los grupos de tratamiento.

Co Administración con agentes elevadores del pH gástrico:

Los cambios en la exposición a dabigatrán, según lo determinado por el análisis farmacocinético poblacional, provocados por los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiácidos no se consideraron clínicamente relevantes puesto que la magnitud de dicho efecto fue mínima (disminución fraccional de la biodisponibilidad no significativa para los antiácidos y 14,6 % para los IBP)

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

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

En el estudio de Fase III, RE-LY, la administración conjunta con IBP no se tradujo en un descenso de los niveles valle y, en promedio, sólo causó una ligera reducción de las concentraciones post dosis (-11 %). En concordancia con ello, la comedicación con IBP aparentemente no estuvo asociada con una mayor incidencia de eventos de accidente cerebrovascular o embolia sistémica, especialmente en comparación con la warfarina y, por lo tanto, la reducción de la biodisponibilidad provocada por la administración conjunta de pantoprazol aparentemente careció de relevancia clínica.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas duras de PRADAXA® pueden ingerirse junto con las comidas o lejos de ellas. PRADAXA® debe tomarse con un vaso de agua, para facilitar la llegada al estómago. En el caso de presentarse síntomas gastrointestinales, se recomienda que la toma de Pradaxa se realice junto con una de las comidas principales y/o con un inhibidor de la bomba de protones, como ser pantoprazol. No abrir las cápsulas.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 14.225
Director Técnico Apoderado

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

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

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) luego de cirugía de reemplazo de rodilla:
El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de 1 – 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas una vez por día durante un total de 10 días. Si 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:
El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de las 1 - 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas una vez por día durante un total de 28 – 35 días. 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 PRADAXA® es de 300 mg vía oral administrada en cápsulas duras, 150 mg dos veces al día. El tratamiento debería continuarse en forma indefinida.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg 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 hasta 6 meses.

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

Niños:
Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:
PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de < 18 años de edad. El tratamiento con PRADAXA® en niños no está recomendado.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N° 14.22
Apoderado

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de < 18 años de edad. El tratamiento con PRADAXA® en niños no está recomendado.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
PRADAXA® se encuentra en fase de investigación en pacientes de < 18 años.
Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con PRADAXA® en los niños.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
PRADAXA® se encuentra en fase de investigación en pacientes de < 18 años.
Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con PRADAXA® en los niños.

Insuficiencia renal:
La función renal debe evaluarse según el cálculo del clearance de creatinina (CrCl), antes de iniciar el tratamiento con PRADAXA® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). No hay datos que avalen el uso en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), el tratamiento con PRADAXA® en esta población no está recomendado (ver Contraindicaciones).

Durante el tratamiento debe evaluarse la función renal respecto de situaciones clínicas en las que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como en hipovolemia, deshidratación, y con cierta medicación concomitante, etc).

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:
En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min), el tratamiento con PRADAXA® debería iniciarse entre 1 - 4 horas de completada la cirugía luego que la hemostasia esté asegurada, con una dosis inicial de 75 mg, administrada en una única cápsula (el día de la cirugía). Luego continuar con 150 mg de PRADAXA® una vez al día, tomado en 2 cápsulas de 75 mg.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:
En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min), el tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 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 duras, 150 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la 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 duras de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

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 duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada:
Los estudios farmacocinéticos en sujetos añosos demuestran un aumento en la exposición al fármaco en pacientes con disminución de la función renal relacionada con la edad. Ver también dosis y administración en insuficiencia renal.

Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:
Debido a que la insuficiencia renal puede ocurrir frecuentemente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), la función renal debe ser evaluada a través del clearance de creatinina (CrCl) antes de iniciar el tratamiento con PRADAXA® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). La función renal también debe ser evaluada frente a situaciones clínicas en la que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como en hipovolemia, deshidratación, y con cierta medicación concomitante, etc).

En los pacientes mayores de 75 años, PRADAXA® debería ser administrado con precaución y debería considerarse una dosis diaria de 150 mg, administrada como dos cápsulas de 75 mg una vez al día, debido a que con frecuencia, el aumento en 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:
Debido a que la insuficiencia renal puede ocurrir frecuentemente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), la función renal debe ser evaluada a través del clearance de creatinina (CrCl) antes de iniciar el tratamiento con PRADAXA® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). La función renal también debe ser evaluada al menos una vez al año en los pacientes tratados con PRADAXA® o con mayor frecuencia, según sea necesario, frente a situaciones clínicas en la que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como en hipovolemia, deshidratación, y con cierta medicación concomitante, etc).

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Los pacientes de 80 años de edad o más deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 110 mg dos veces al día.

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

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo del clearance de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal severa (es decir, ClCr < 30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en los pacientes tratados con PRADAXA® según sea necesario en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como ser en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

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

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de clearance de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal severa (es decir, ClCr < 30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas, cuando exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de la misma (como ser en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

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

Peso corporal:
No es necesario el ajuste de dosis.

Uso concomitante de PRADAXA® con inhibidores fuertes de glicoproteína P:
Inhibidores de la P-gp como el verapamilo, quinidina y amiodarona podrían incrementar la exposición sistémica al dabigatrán. El uso combinado con ketoconazol oral está contraindicado.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:
El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

2018 Boehringer Ingelheim. Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Director Técnico Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 0009.02 MESA DE ENTRADAS

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:
La dosis de PRADAXA® debe reducirse a 150 mg administrado una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes que reciben concomitantemente PRADAXA® y amiodarona, quinidina o verapamilo (ver Interacciones).

Debe evitarse el comienzo de tratamiento con verapamilo en pacientes que se han sometido a una cirugía ortopédica mayor ya tratados con PRADAXA®. También debe evitarse el inicio del tratamiento simultáneo con PRADAXA® 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 mismos deben tratarse con una dosis diaria oral de 300 mg administrada en cápsulas duras, 150 mg dos veces al día.
Para minimizar el riesgo potencial de interacción, PRADAXA® debería ser administrado al menos 2 horas previas al verapamilo. Se recomienda estrecha vigilancia clínica.

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

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

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

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej. edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P (ver Poblaciones especiales), uso concomitante de antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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 del médico.

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

Como con cualquier anticoagulante, PRADAXA® 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:

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

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

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los 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: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo (ver "Advertencias y precauciones especiales").

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a anticoagulantes parenterales:
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:
Esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Cambio del tratamiento con un anticoagulante parenteral a PRADAXA®:
PRADAXA® debe administrarse de 0-2 horas antes de que corresponda la próxima dosis del tratamiento alternativo, o al momento de la interrupción en caso de tratamiento continuo (por ej. HNF intravenosa).

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Cambio de antagonistas de la vitamina K a PRADAXA®:

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 PRADAXA® 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 el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede reanudarse tan pronto como el valor de RIN sea < 2.0.

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

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede reanudarse tan pronto como el valor de RIN sea < 2.0.

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

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

El momento del 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.

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

El momento del 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.

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

El momento del 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.

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 PRADAXA® al momento de la cardioversión.

Ablación con catéter de la fibrilación auricular

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

A.N.M.A.T. FOLIO 000185 MESA DE ENTRADAS

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

La ablación con catéter puede realizarse en pacientes bajo tratamiento con 150 mg de PRADAXA® dos veces al día sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

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

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que sean sometidos a una ICP con colocación de stent pueden ser tratados con PRADAXA en combinación con antiplaquetarios después de haberse logrado la hemostasia (ver "Propiedades farmacológicas").

Dosis perdida:

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

Continuar con su dosis diaria restante de PRADAXA® a la misma hora del día siguiente. No tome doble dosis para compensar la dosis individual perdida.

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

Una dosis perdida de PRADAXA® puede tomarse hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima dosis programada, debe omitirse la dosis perdida. No tome doble dosis para compensar la dosis individual perdida. Para la eficacia y la seguridad óptima, es importante tomar PRADAXA® 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:

La dosis de PRADAXA® que hubiera sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.
No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

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

La dosis de PRADAXA® que hubiera sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.
No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida a dabigatrán, a dabigatrán etexilato o a uno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal severa (CLCr < 30mL/min).
- Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Lesiones en órganos con riesgo de sangrado/hemorragia clínicamente significativo/a, incluyendo ACV hemorrágico, dentro de los últimos 6 meses.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. N° 14.225
Director Técnico Apoderado

- Tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico (Ver Interacciones)
- Reemplazo protésico de válvula cardíaca.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:

La decisión de iniciar 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 de hemorragia:
Como con todos los anticoagulantes, PRADAXA® debe utilizarse con precaución en condiciones con mayor riesgo de sangrado. El sangrado puede ocurrir en cualquier lugar durante el tratamiento con PRADAXA®. Una caída inexplicable de la hemoglobina y/o el hematocrito o la presión sanguínea debe conducir a la búsqueda del sitio de sangrado. Los pacientes con alto riesgo de sangrado no deberían recibir PRADAXA®.

Para situaciones en las que hay un sangrado no controlado o potencialmente fatal, cuando se requiere una rápida reversión de los efectos anticoagulantes de dabigatrán, está disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) (ver las secciones "Cirugías e intervenciones", "Fase preoperatoria" y "Sobredosis").

Factores que incrementan el riesgo de hemorragia identificados en los estudios clínicos:

Factores que aumentan las concentraciones plasmáticas de dabigatrán	* Insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) * Medicación concomitante con inhibidores de la P-gp
Interacción farmacodinámica	* AAS * AINES * Clopidogrel
Enfermedades/procedimientos con riesgo especial de sangrado	* Desórdenes de la coagulación congénitos o adquiridos * Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas * Enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa * Sangrado gastrointestinal reciente * Biopsia reciente o trauma mayor * Sangrado intracraneal reciente * Cirugía cerebral, de médula espinal u oftálmica * Endocarditis bacteriana
Otros	Edad ≥ 75 años

El tratamiento con PRADAXA® no requiere de un monitoreo anticoagulante. La prueba de RIN no es confiable en los pacientes tratados con PRADAXA®, ya que se han reportado falsos positivos en sus valores. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de RIN.

Existen diversas pruebas como ser el tiempo de trombina (TT), la prueba del tiempo de coagulación con ecarina (ECT) y la prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

(aPTT), que pueden utilizarse para detectar una actividad excesiva de dabigatrán. La actividad anticoagulante relacionada con el dabigatrán puede evaluarse mediante la prueba de ECT o la de TT. En el caso en que no estuvieran disponibles los métodos de ECT o TT, la prueba de aPTT brindará una aproximación de la actividad anticoagulante de PRADAXA®.

En los pacientes con fibrilación auricular del estudio RE-LY, tratados con 150 mg dos veces al día, valores de la prueba aPTT, obtenidos en el valle de la concentración de dabigatrán, entre 2,0 a 3,0 veces más altos que el rango normal, estuvieron asociados con un riesgo incrementado de sangrado.

Los estudios farmacocinéticos demostraron un aumento de la exposición a la droga en los pacientes con la función renal reducida, incluyendo aquellos con deterioro de la función renal relacionado con la edad. PRADAXA® está contraindicado en casos de disfunción renal severa (CrCL < 30 mL/min).

Los pacientes que desarrollan disfunción renal aguda deben discontinuar el tratamiento con PRADAXA®.

Los factores como la disminución de la función renal (30 - 50 mL/min CrCL), edad ≥ 75 años, o el tratamiento concomitante con fuertes inhibidores de la P-gp, se asocian con niveles plasmáticos aumentados de dabigatrán. La presencia de uno o más de estos factores puede incrementar el riesgo de sangrado (ver Posología y forma de administración).

El uso concomitante de PRADAXA® con los siguientes tratamientos no se ha estudiado y puede aumentar el riesgo de sangrado: heparinas no fraccionadas (excepto a dosis necesarias para mantener permeable una vena central o catéter arterial o durante la ablación con catéter de la fibrilación auricular) y derivados de la heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, agentes trombolíticos, antagonistas del receptor GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextran, sulfinpirazona, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K y los inhibidores de la P-gp, itraconazol, tacrolimus, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir y saquinavir.

El uso concomitante de la dronedarona incrementa la exposición a dabigatrán y, por ende, no está recomendado (ver Poblaciones especiales).

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

El riesgo de sangrado puede estar incrementado en los pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/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 (ECT) o un tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) que no supere el límite superior del rango normal (LSN) según los valores de referencia del laboratorio local.

En situaciones donde existe un riesgo mayor de hemorragia (por ejemplo una biopsia reciente o trauma mayor, endocarditis bacteriana) generalmente se requiere una observación más exhaustiva (búsqueda de señales de sangrado o anemia).

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

FOLIO 00 MESA DE ENTRADAS

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

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
La administración conjunta de antiagregantes (inclusive AAS y clopidrogel) y tratamientos con AINEs aumentan el riesgo de sangrado. Específicamente con la ingesta concomitante de antiplaquetarios o inhibidores fuertes de la P-gp en pacientes ≥ 75 años de edad, el riesgo de sangrado mayor, incluyendo sangrado gastrointestinal, se incrementa. Si hay sospecha clínica de sangrado, se sugiere tomar las medidas apropiadas tales como análisis para sangre oculta en heces, o análisis de disminución de la hemoglobina.

Interacción con inductores de la P-gp:

El uso concomitante de PRADAXA® con el fuerte inductor de la P-gp rifampicina, reduce las concentraciones de dabigatrán en plasma. También se espera que otros inductores de la P-gp como ser la hierba de San Juan o la carbamazepina, reduzcan las concentraciones de dabigatrán en plasma y deben administrarse conjuntamente con precaución (Ver Interacciones y Poblaciones especiales).

Cirugía e Intervenciones:
Los pacientes tratados con PRADAXA® que se someten a una cirugía o procedimientos invasivos se encuentran en riesgo de sangrado. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la discontinuación temporaria de PRADAXA® (Ver Farmacocinética).
Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con PRADAXA® durante la cardioversión. No es necesario interrumpir el tratamiento con PRADAXA® (150 mg dos veces al día) en los pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular (ver "Dosis y administración").
Para el caso de cirugías de emergencia o procedimientos de urgencia en los que se requiere una rápida reversión del efecto anticoagulante, existe un agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) capaz de revertir la acción de PRADAXA®.

La reversión de la terapia con dabigatrán expone al paciente al riesgo de trombosis de su enfermedad de base.
El tratamiento con PRADAXA® puede reiniciarse 24 horas después de la administración de PRAXBIND® (idarucizumab), en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Fase preoperatoria:
Antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos, puede detenerse temporariamente la administración de PRADAXA® en vista del mayor riesgo de sangrado que existe en dichos casos.
Cirugía de emergencia o procedimiento de urgencia:

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Existe disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) de PRADAXA® para la rápida reversión del efecto anticoagulante (ver la sección "Cirugías e intervenciones").
Intervención/cirugía programada:
De ser posible, PRADAXA® 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 PRADAXA® 2-4 días antes de la cirugía. La depuración (clearance) de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede llevar más tiempo. Esto debe considerarse previamente a cualquier procedimiento (ver la Tabla 11 y Farmacocinética).

En la Tabla11 se resumen las reglas para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Tabla 11

Función renal (ClCr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Interrumpir la toma de dabigatrán antes de la cirugía programada	
		Riesgo elevado 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)

*Para información más detallada, ver la Tabla 7 en la sección Farmacocinética

PRADAXA® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl <30 mL/min) pero si se diera el caso, entonces la administración de PRADAXA® debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.

Si se requiriera una intervención crítica, PRADAXA® debe discontinuarse temporariamente. Una cirugía / intervención por un cuadro agudo 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.

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 estar aumentado en casos de punción traumática o repetida y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Luego de la remoción de un catéter, debe pasar un intervalo de al menos 2 horas antes de administrar la primera dosis de PRADAXA®. Estos pacientes requieren observación frecuente en busca de signos y síntomas neurológicos de hematoma espinal o epidural.

Período Post Procedimiento:
El tratamiento con PRADAXA® puede reanudarse / iniciarse una vez lograda una hemostasia completa.

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:

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

IF-2018-32940767-APN-DERM#ANMAT

0001.90 FOLIO MESA DE ENTRADAS

Debido a que estos fármacos no cuentan, aún con un agente reversor específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (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 una 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.

INTERACCIONES:

El uso concomitante de PRADAXA® con tratamientos que actúan sobre la hemostasia o la coagulación, incluyendo antagonistas de la vitamina K, puede incrementar significativamente el riesgo de sangrado (ver Precauciones y advertencias especiales).

Dabigatrán etexilato y dabigatrán no se metabolizan por el sistema de la citocromo P450 y no tuvieron efectos in vitro sobre dicho sistema. Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas con dabigatrán etexilato o dabigatrán. (Ver Poblaciones especiales)

Interacciones con la P-gp:

Inhibidores de la P-glicoproteína:

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. Se prevé que la administración concomitante de inhibidores potentes de la P-gp (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol sistémico, dronedarona, ticagrelor y claritromicina) resultará en el incremento de concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

La administración concomitante de ketoconazol por vía sistémica está contraindicada.

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En el caso del uso concomitante de inhibidores de la P-gp y la administración de PRADAXA® en esta indicación, ver "Posología y administración" y "Poblaciones especiales".

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrowei
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N. 18.225
Director Técnico Apoderado

000191
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Para los demás inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requieren ajustes de dosis para la administración de PRADAXA® en las siguientes indicaciones: "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 la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada".

Amiodarona: la exposición de dabigatrán en sujetos sanos aumentó por un factor de 1,6 (+ 60%) en presencia de amiodarona (Ver Poblaciones Especiales).

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 14 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

Verapamilo: cuando PRADAXA® (150 mg) fue coadministrado con verapamilo oral, la Cmax y el área bajo la curva (ABC) de dabigatrán aumentó pero la magnitud de este cambio difiere según el tiempo de administración y la formulación de verapamilo (Ver Poblaciones especiales).

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 21 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

Quinidina: la exposición a dabigatrán de sujetos sanos aumentó por un factor de aproximadamente 1,5 (+ 53%) en presencia de quinidina (ver Poblaciones especiales).

Claritromicina: la exposición a dabigatrán de sujetos sanos aumentó aproximadamente un 19% en presencia de claritromicina sin comprometer la seguridad clínica (Ver Poblaciones especiales).

Ketoconazol: la exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,5 (+ 150 %) luego de una dosis única y dosis múltiples de ketoconazol por vía sistémica (Ver Contraindicaciones y Poblaciones especiales).

Dronedarona: La exposición al dabigatrán se incrementó 2,1 veces (+114%) después de una dosis única o 2,4 veces (+136%) después de dosis múltiples de dronedarona, respectivamente (Ver Poblaciones especiales).

Ticagrelor: La exposición a dabigatrán en personas sanas se incrementó 1.46 veces (+46%) en presencia de ticagrelor en el estado estacionario y en 1.73 veces (+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 en 1.26 veces (+26%) en presencia de ticagrelor en el estado estacionario y en 1.49 veces (+49%) cuando una dosis de carga de ticagrelor fue administrada en forma simultánea con 110 mg 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%).

Sustrato de P- glucoproteína:
Digoxina: en un estudio realizado con 24 sujetos sanos, cuando se administró PRADAXA® conjuntamente con digoxina, no se observaron cambios sobre la digoxina ni cambios clínicos importantes de la exposición a dabigatrán (ver Poblaciones especiales).

Inductores de la P-glucoproteína:

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.N° 14.225
Director Técnico Apoderado

Después de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina una vez al día, dabigatrán ABC_0-∞ y Cmax se redujeron 67% y 66% respectivamente, comparado con el tratamiento de referencia.
El uso concomitante con inductores de la P-gp (p. ej., rifampicina) reduce la exposición a dabigatrán y, por ende, debe evitarse (ver Advertencias y precauciones de empleo y Poblaciones especiales).

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos. Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos.

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar el embarazo durante el tratamiento con PRADAXA® y cuando estén embarazadas no deben ser tratadas con PRADAXA® a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo.

Lactancia
No se dispone de datos clínicos. Como precaución, debe suspenderse la lactancia.

Fertilidad
No hay datos clínicos disponibles. Los estudios de reproducción en animales no indicaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo posnatal del neonato.

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

REACCIONES ADVERSAS:
La seguridad de PRADAXA® se evaluó en total en 38.141 pacientes tratados en 11 ensayos clínicos, de los cuales se investigaron 23.352 pacientes tratados con PRADAXA®.

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

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
En los estudios de tratamiento de la TVP/EP aguda (RE-COVER, RE-COVER II) un total de 2.553 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes fueron tratados con un dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
En los estudios de prevención de la TVP/EP recurrente (RE-MEDY, RE-SONATE) un total de 2.114 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato; 552 de dichos 2.114 pacientes eran pacientes que habían pasado del estudio RE-COVER (tratamiento de la TVP/EP) al estudio RE-MEDY y están contabilizados en los totales de pacientes de los dos tipos de eventos de

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

TVP/EP, agudos y recurrentes. Todos los pacientes fueron tratados con un dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

En total, alrededor del 9% de los pacientes tratados por cirugía de cadera o rodilla (tratamiento a corto plazo de hasta 42 días), el 22% de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ACV y embolismo sistémico (tratamiento a largo plazo de hasta 3 años), el 14 % de los pacientes que recibieron este fármaco para el tratamiento de una TVP/EP aguda (tratamiento prolongado de hasta 6 meses)
y el 15 % de los pacientes que recibieron este fármaco para la prevención de una TVP/EP recurrente (tratamiento prolongado de hasta 36 meses) experimentaron reacciones adversas.

Sangrado:

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

El sangrado es el efecto secundario más importante de PRADAXA®; ocurrió sangrado de cualquier tipo o gravedad en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados a corto plazo en cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla, 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. En el estudio de RE-MEDY, de TVP/EP recurrente, el 19,4 % de los pacientes tuvieron algún sangrado, mientras que en el estudio RE-SONATE el porcentaje de pacientes con algún sangrado fue del 10,5 %.

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

Prevención de Eventos de Tromboembolia Venosa en pacientes que se han sometido a cirugía ortopédica mayor:
Las tasas de sangrado total fueron similares entre los grupos de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica 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.
- Sangrado sintomático de un área u órgano crítico: intraocular; intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado en pericardio.

El sangrado mayor se clasificó como sangrado que amenaza la vida cuando cumplió uno o más de los siguientes criterios:
- Sangrado fatal; sangrado intracraneal sintomático, reducción de la hemoglobina de al menos 50 gr por litro; transfusión de al menos 4 unidades de sangre o glóbulos rojos concentrados; sangrado asociado a hipotensión que requiere la utilización de agentes inotrópicos intravenosos; sangrado que requirió intervención quirúrgica.

Los sujetos aleatorizados a recibir dabigatrán etexilato 110 mg dos veces por día y 150 mg dos veces por día tuvieron significativamente menores riesgos de sangrado que amenaza la vida,

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

A.N.M.A.T. FOLIO 000194 MESA DE ENTRADAS

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 randomizados a recibir dabigatrán etexilato 110 mg dos veces por día también presentaron estadísticamente menores riesgos de sangrado mayor en comparación con warfarina (razón de riesgo 0,81, P=0,0027).

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

La definición de los eventos de sangrado grave (ESG) se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Un evento de sangrado se calificaba como un ESG si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

•Sangrado fatal

•Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, como ser sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un ESG, el mismo debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.

•Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre completa o de glóbulos rojos.

En un análisis de datos combinados de los dos estudios pivote (RE-COVER y RE-COVER II) en el tratamiento de la TVP/EP aguda, los sujetos aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron más bajas de los siguientes eventos de sangrado, las cuales fueron estadísticamente significativas:

•Eventos de sangrado graves (razón de riesgo 0,60 (0,36- 0,99))

•Eventos de sangrado graves o clínicamente relevantes (ESCR) (razón de riesgo 0,56 (0,45- 0,71))

•Cualquier evento de sangrado (razón de riesgo 0,67 (0,59- 0,77))

Todas estas tasas fueron menores en comparación con la warfarina.

Los eventos de sangrado de ambos tratamientos se contabilizan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la discontinuación de la terapia parenteral (período de tratamiento oral solamente). Esto incluye todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina están incluidos, excepto los que se produjeron durante el lapso de superposición entre la warfarina y la terapia parenteral.

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

La definición de los ESG se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (International Society on Thrombosis and

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

A.N.M.A.T. FOLIO 00195 MESA DE ENTRADAS

Haemostasis). En el estudio RE-MEDY, un evento de sangrado se calificaba como un ESG si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

•Sangrado fatal

•Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, como ser sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un ESG, el mismo debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.

•Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre completa o de glóbulos rojos.

En el estudio RE-MEDY, los pacientes aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron un número significativamente menor de eventos de sangrado en comparación con la warfarina en lo que respecta a las siguientes categorías: eventos de sangrado graves o eventos de sangrado clínicamente relevantes (razón de riesgo 0,55 (0,41- 0,72), $p < 0,0001$) y cualquier evento de sangrado (razón de riesgo 0,71 (0,61-0,83), $p < 0,0001$).

En el estudio RE-SONATE, un evento de sangrado se calificaba como un ESG si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

•Sangrado fatal

•Asociado con un descenso en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más

•Condujo a transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de células sanguíneas o sangre completa

•Se produce en una zona crítica: sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado pericárdico, sangrado intraarticular, sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal

En el estudio RE-SONATE, las tasas de ESG fueron bajas (2 pacientes con ESG (0,3 %) para dabigatrán etexilato versus 0 pacientes con ESG (0 %) para placebo. Las tasas de eventos de sangrado graves o eventos de sangrado clínicamente relevantes fueron más altas con dabigatrán etexilato que con el placebo (5,3 % versus 2,0 %).

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

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 de dabigatrán etexilato estuvieron en el rango de la enoxaparina.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

A.N.M.A.T. FOLIO 000196 MESA DE ENTRADAS

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 PRADAXA® para el tratamiento de una TVP/EP aguda fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,2 % versus 18,9 %).

La frecuencia general de eventos secundarios en los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP recurrente fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,6 % versus 19,6 %), en tanto que en comparación con el placebo la frecuencia fue más alta (14,6 % versus 6,5 %).

Reacciones Adversas para las cuatro indicaciones:

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático
Anemia, trombocitopenia.

Alteraciones del sistema inmunológico
Hipersensibilidad a la droga incluyendo prurito, exantema y urticaria, broncoespasmo, angioedema, reacción anafiláctica.

Alteraciones del sistema nervioso
Hemorragia intracraneal.

Alteraciones vasculares
Hematoma, hemorragia.

Alteraciones respiratorias, tórax y alteraciones mediastinales
Epistaxis, hemoptisis.

Alteraciones gastrointestinales
Hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica, gastroesofagitis, reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia.

Alteraciones hepatobiliares
Función hepática anormal.

Alteraciones de piel y tejido celular subcutáneo
Hemorragias en la piel.

Alteraciones musculoesqueléticas, tejido conectivo y hueso
Hemartrosis.

Alteraciones renales y urinarias
Hemorragia urogenital.

Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración
Hemorragia en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio del catéter.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

A.N.M.A.T. FOLIO 000197 MESA DE ENTRADAS

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos
Hemorragia traumática, hemorragia en el sitio de de la incisión.

Reacciones adversas adicionales específicas identificadas por indicación:

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

Alteraciones vasculares
Hemorragia de la herida.

Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración
Secreción sanguinolenta.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos
Hematoma post procedimiento, hemorragia post procedimiento, anemia post operatoria, secreción post procedimiento, secreción de la herida.
Procedimientos médicos y quirúrgicos
Drenaje post procedimiento, drenaje de la herida.

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

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

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

SOBREDOSIS

La sobredosis después de la administración de PRADAXA® puede causar complicaciones hemorrágicas debido a sus propiedades farmacodinámicas. No hay disponible ningún antídoto específico antagonista del efecto farmacodinámico de PRADAXA®. Las dosis de PRADAXA® más allá de las recomendadas exponen al paciente a un riesgo de incrementar el sangrado. La anticoagulación excesiva puede requerir la discontinuación de PRADAXA®. En el caso de complicaciones hemorrágicas, el tratamiento debe discontinuarse e investigarse la fuente del sangrado. Dado que dabigatrán se excreta predominantemente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dependiendo de la situación clínica se debe realizar un apropiado tratamiento estándar, por ejemplo, hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo según se requiera. Adicionalmente, se puede considerar el uso de sangre entera fresca o plasma fresco congelado. 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 (ver "poblaciones especiales").

Para aquellas situaciones en las que se requiere una rápida reversión, está disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de PRADAXA®. (Ver las secciones "Advertencias y precauciones especiales", "Cirugías e intervenciones" y "Fase preoperatoria").

Puede tomarse en consideración el uso de concentrados de factores de coagulación (activado o no activado) o factor recombinante VIIa. Existe alguna evidencia experimental para respaldar el rol de estos agentes en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero su utilidad clínica

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

aún no se demostró sistemáticamente. También debería considerarse la administración de concentrado de plaquetas, en los casos en los que se encuentre trombocitopenia o en los que se han utilizado drogas antiplaquetarias de larga duración. Todos los tratamientos sintomáticos deben ser realizados según el juicio del médico tratante.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4808-2655 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
No almacenar a temperaturas superiores a 30°C
Blister: Conservar en su envase original para protegerlo de la humedad.
Las cápsulas no deben colocarse en pastilleros ni en organizadores de dosis, a menos que las cápsulas puedan mantenerse dentro del envase original.

Presentaciones
Cápsulas de 75 mg: Envase con 10, 30 y 60 cápsulas
Cápsulas de 110 mg: Envase con 10, 30 y 60 cápsulas
Cápsulas de 150 mg: Envase con 10, 30 y 60 cápsulas

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rheim, Alemania. Industria Alemana.
Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Importado por
Boehringer Ingelheim S.A.
Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel.: (011) 4704-8333
Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.700.

Fecha de última revisión: 20 de Diciembre 2017

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: DI-2018-8947-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Septiembre de 2018

Referencia: prospectos 5408-18-1 Certif 54700.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 47 pagina/s.

Carlos Alberto Chiale
Administrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

INFORMACIÓN AL PACIENTE

PRADAXA®
DABIGATRAN ETEXILATO
Cápsulas

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Concentración 75 mg:
Cada cápsula contiene:
Dabigatrăn etexilato mesilato 86,48 mg (correspondiente a dabigatrán etexilato 75 mg)
Excipientes (Goma Arábiga 4,43 mg, Ácido Tartárico grueso 22,14 mg, Ácido Tartárico en polvo 29,52 mg, Ácido Tartárico cristalino 36,90, Hipromelosa 2,23 mg, Dimeticona 0,04, Talco 17,16 mg, Hidroxipropilcelulosa 17,30, Cápsula HPMC 60 mg / cápsula) c.s.p

Concentración 110 mg:
Cada cápsula contiene:
Dabigatrán etexilato mesilato 126,83 mg (correspondiente a dabigatrán etexilato 110 mg). Excipientes (Goma Arábiga 6,50 mg, Ácido Tartárico grueso 32,48 mg, Ácido Tartárico en polvo 43,30 mg, Ácido Tartárico cristalino 54,12, Hipromelosa 3,27 mg, Dimeticona 0,06, Talco 25,16 mg, Hidroxipropilcelulosa 25,37, Cápsula HPMC 70 mg / cápsula) c.s.p.

Concentración 150 mg:
Cada cápsula contiene:
Dabigatrán etexilato mesilato 172,95 mg (correspondiente a dabigatrán etexilato 150 mg). Excipientes (Goma Arábiga 8,86 mg, Ácido Tartárico grueso 44,28 mg, Ácido Tartárico en polvo 59,05 mg, Ácido Tartárico cristalino 73,81, Hipromelosa 4,46 mg, Dimeticona 0,08, Talco 34,31 mg, Hidroxipropilcelulosa 34,59, Cápsula HPMC 90 mg / cápsula) c.s.p

¿Qué contiene cada cápsula de PRADAXA® 75/110/150 mg?:
Cada cápsula proporciona una dosis con 75 mg, 110 mg o 150 mg de dabigatrán etexilato respectivamente.

¿Qué es y para qué se utiliza?:
PRADAXA® es un medicamento utilizado para prevenir la formación de coágulos de sangre. Funciona bloqueando una sustancia del cuerpo implicada en la formación de coágulos de sangre.
PRADAXA® 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).
- 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 la embolia pulmonar y la muerte relacionada.

¿Cuándo NO tomar PRADAXA®?

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrower
Farmacéutico M.N.N° 14.225
Director Técnico Apoderado

- Si es alérgico o posee intolerancia al principio activo (dabigatrán etexilato) o a cualquiera de los componentes (por ej.: condiciones hereditarias raras) restantes de la cápsula (ver excipientes).
- Si su función renal está muy reducida.
- Si actualmente padece hemorragia/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 la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado potencialmente grave.
- Si está utilizando ketoconazol, un medicamento utilizado en el tratamiento de los hongos (micosis).
- Si ha sido sometido a una cirugía de reemplazo de válvula cardíaca y presenta una válvula protésica.

La seguridad y eficacia de PRADAXA® 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 PRADAXA®
Es muy importante que tome PRADAXA® 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, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

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

Tratamientos medicamentosos simultáneos: 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

Se debe tener especial precaución en pacientes tratados concomitantemente con:

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

- Medicamentos utilizados para prevenir trombos o coágulos de sangre (por 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, ketorolac, entre otros)
- Medicamentos utilizados para trastornos del ritmo cardiáco 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 serotonina y noradrenalina
- Rifampicina o claritromicina, dos antibióticos.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos (como por ejemplo: ketaconazol, itraconazol, posaconazol) a menos que sean de uso tópico para la piel.
- Medicamentos utilizados para prevenir el rechazo de órganos luego de un transplante de órgnos (como por ejemplo: tacrolimus, ciclosporina)
- Medicamentos antivirales para el tratamiento del HIV/SIDA (como por ejemplo: ritonavir, tipranavir, nelfinavir, saquinavir)
- Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia y las convulsiones (como por ejemplo: fenitoína, carbamazepina)

Otras precauciones:

Fase preoperatoria: antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos, se recomienda suspender temporariamente la administración de PRADAXA® debido a un aumento de riesgo de sangrado. Dicha interrupción debe ser guiada y supervisada por el médico tratante. De ser posible, PRADAXA® debería discontinuarse al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con un riesgo mayor de sangrado o con cirugía mayor, se recomienda detener el tratamiento con PRADAXA® 2-4 días antes de la cirugía. La depuración de dabigatrán en pacientes con deterioro del funcionamiento del riñón puede llevar más tiempo, esto debe ser considerado previamente a cualquier procedimiento.
PRADAXA® está contraindicado en pacientes con una función del riñón muy reducida, pero si se diera el caso, la administración de PRADAXA® debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.
Si se requiriera una intervención de urgencia, PRADAXA® debe discontinuarse temporariamente. Si es posible, la cirugía o intervención debería demorarse al menos 12 horas después de la última dosis, para evitar incrementar el riesgo de sangrado. Éste siempre debe ser considerado por el médico tratante, junto con la urgencia de la intervención.
Período Post Procedimiento: el médico tratante le indicará cómo y cuándo retomar el tratamiento con PRADAXA®.

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

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

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

¿Cómo usar PRADAXA®?

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor: La dosis recomendada de PRADAXA® es 220 mg ***una vez por día*** administrado como 2 cápsulas de 110 mg. Los pacientes con función renal disminuida presentan aumento del riesgo de sangrado, para estos pacientes la dosis recomendada de PRADAXA® es de 150 mg ***una vez por día***, tomado como 2 cápsulas de 75 mg.
Prevención de TEV luego de cirugía de reemplazo de rodilla: El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de 1 – 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas ***una vez por día*** durante un total de 10 días. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas ***una vez por día***.
Prevención de TEV luego de la cirugía de reemplazo de cadera: El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de las 1 - 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas ***una vez por día*** durante un total de 28 – 35 días. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 2 cápsulas ***una vez por día***.
Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es de 300 mg, administrados en forma oral en cápsulas duras de 150 mg ***dos veces al día***. El tratamiento debe continuarse en forma indefinida.
En pacientes de 80 años o mayores, la dosis recomendada es de 220 mg, administrados en cápsulas duras de 110 mg ***dos veces en el día***.
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg ***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 hasta 6 meses.
Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg ***dos veces al día***. El tratamiento puede continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada caso en particular.

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

Las cápsulas duras de PRADAXA® pueden ingerirse junto con las comidas o lejos de ellas. PRADAXA® debe tomarse con un vaso de agua, para facilitar la llegada al estómago. En el caso de presentarse síntomas gastrointestinales, se recomienda que la toma de Pradaxa se realice junto con una de las comidas principales y/o con un inhibidor de la bomba de protones, como ser pantoprazol.
No abrir las cápsulas.
Las cápsulas deben conservarse dentro de su blíster original. 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 PRADAXA®:

- Si tiene deterioro de la función del riñón
- Si tiene 75 años de edad o más.
- Si está recibiendo en forma concomitante otros medicamentos, ya que éstos podrían interaccionar con PRADAXA®, como por ejemplo: amiodarona, quinidina o verapamilo.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

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

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a un tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección:

El mismo debe ser guiado y supervisado por el médico tratante.

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

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

En pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante inyectable.

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

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante inyectable.

Cambio del tratamiento con un anticoagulante inyectable a PRADAXA®:

El mismo debe ser guiado y supervisado por el médico tratante.

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

Cambio de antagonistas de la vitamina K a PRADAXA®:

El mismo debe ser guiado y supervisado por el médico tratante.

En pacientes con fibrilación auricular que reciben PRADAXA ® para la prevención del accidente cerebrovascular, embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular: debería suspenderse la administración del antagonista de la vitamina K y PRADAXA® puede administrarse tan pronto como el RIN sea < 2.0. (El RIN es una prueba sanguínea utilizada para evaluar la coagulación).
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede reanudarse tan pronto como el valor de RIN sea < 2.0.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

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

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a un tratamiento con antagonistas de la vitamina K
El mismo debe ser guiado y supervisado por el médico tratante.

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

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

(el Clearance de Creatinina es una prueba utilizada para la evaluación del funcionamiento de los riñones).
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:

El momento del 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.

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

El momento del 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.

Si su médico le indicó una cardioversión:
En los pacientes con fibrilación auricular que reciben PRADAXA® para la prevención del accidente cerebrovascular, embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular, pueden continuar el tratamiento con PRADAXA® al momento de la cardioversión.

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

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada:
La dosis de PRADAXA® que hubiera sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.
No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:
La dosis de PRADAXA® que hubiera sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.
No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

No interrumpa su tratamiento con PRADAXA® sin consultar primero a su médico, ya que el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre podría aumentar si interrumpe el tratamiento prematuramente.
Si toma más PRADAXA® del que debiera, podría presentar un mayor riesgo de hemorragia. Informe a su médico lo antes posible si toma una cantidad superior a la dosis prescripta.
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 PRADAXA® debe discontinuarse e investigarse la fuente del sangrado.

Posibles efectos adversos:
Al igual que todos los medicamentos, PRADAXA® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

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

Se han descripto: disminución del número de glóbulos rojos en la sangre, formación de hematomas, sangrado de una lesión, supuración de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica), sangrado después de una operación, disminución del número de glóbulos rojos en la sangre después de una operación, supuración de pequeñas cantidades de líquido de una incisión hecha para un procedimiento quirúrgico, presencia de sangre en orina en pruebas de laboratorio, sangrado de una articulación, sangrado de la nariz, sangrado en el 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.

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

Marcelo Carlos Ostrovel
Director Técnico Apoderado

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

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

SOBREDOSIS

La sobredosis después de la administración de PRADAXA® puede causar complicaciones hemorrágicas debido a su mecanismo de acción. No hay disponible ningún antídoto específico de PRADAXA®. Si la dosis de PRADAXA® que recibe es mayor de la recomendada, puede estar expuesto a un riesgo mayor de sangrado. La anticoagulación excesiva puede requerir la suspensión de PRADAXA®. En el caso de complicaciones hemorrágicas, el tratamiento debe discontinuarse e investigarse la fuente del sangrado. Adicionalmente, debe considerarse el inicio del tratamiento correspondiente, por ejemplo, hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo según se requiera. Dado que dabigatrán se excreta predominantemente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dabigatrán puede dializarse, sin embargo, la experiencia clínica que demuestra la utilidad de esta metodología en los estudios es limitada.
Todos los tratamientos sintomáticos deben ser realizados según el juicio del médico tratante.
"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4808-2655 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a temperaturas superiores a 30°C
Blister: Conservar en su envase original para protegerlo de la humedad.
Frasco: Una vez abierto, el producto debe ser utilizado dentro de los 4 meses.
Mantener el frasco firmemente cerrado. Conservar en su envase original para protegerlo de la humedad.
Las cápsulas no deben colocarse en pastilleros ni en organizadores de dosis, a menos que las cápsulas puedan mantenerse dentro del envase original.

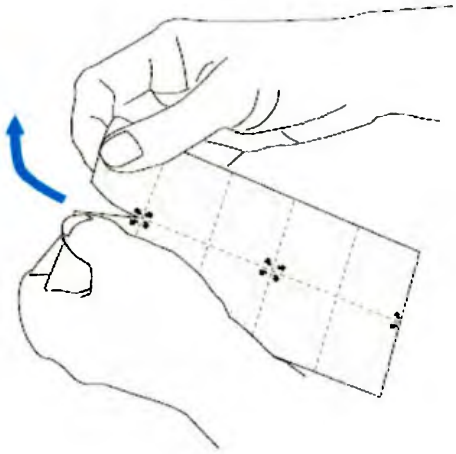
Instrucciones de uso/manejo del blister

Al retirar una cápsula dura del blíster, deben seguirse las instrucciones que se brindan a continuación:

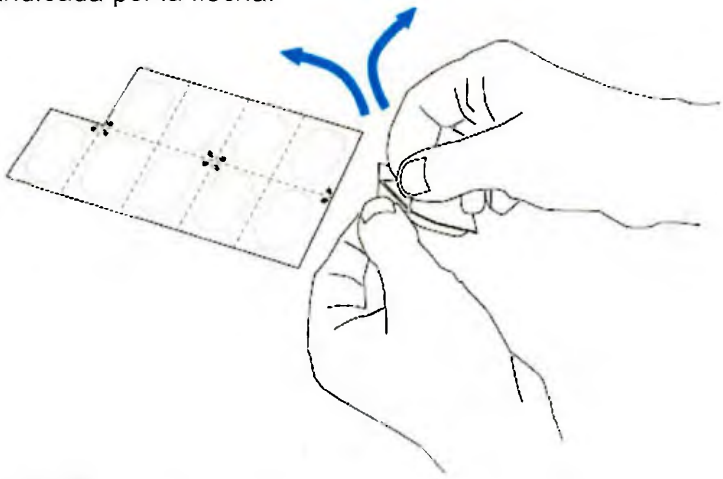
Paso 1

Corte el blíster por la línea punteada del troquelado para separar sólo una de las cápsulas del resto de la tira.

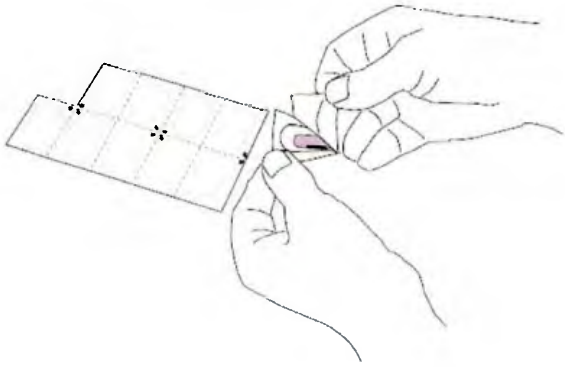
2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados



Paso 2
Una vez separada la unidad del blister, busque la lengüeta indicada con la flecha y desprenda manualmente la lámina metalizada de aluminio de la parte posterior, siguiendo la dirección indicada por la flecha.



Paso 3
Para extraer la cápsula quite la lámina de aluminio hasta que la cápsula quede completamente visible.
No presione la cápsula contra la lámina metalizada para abrir el blíster.



PRESENTACIONES

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

ORIGINAL

Boehringer Ingelheim

Cápsulas de 75 mg: Envases con 10, 30 y 60 cápsulas
Cápsulas de 110 mg: Envases con 10, 30 y 60 cápsulas
Cápsulas de 150 mg: Cajas con 10, 30 y 60 cápsulas

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Industria Alemana.
Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por
Boehringer Ingelheim S.A.
Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel.: (011) 4704-8333
Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.700.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Para acceso a la información de prescripción médica completa ingresar a www.anmat.gov.ar "VADEMECUM FARMACOLOGICO" o bien contactar a Boehringer Ingelheim al teléfono (011)-4704-8333.

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

2018 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: DI-2018-8947-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Septiembre de 2018

Referencia: inf pacientes 5408-18-1 Certif 54700

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Carlos Alberto Chiale
Administrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica