



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

Disposición

Número: DI-2019-7080-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 30 de Agosto de 2019

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

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

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 23/11/2017 15:50:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 23/11/2017 15:50:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 23/11/2017 15:50:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 23/07/2019 08:26:41 .

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

1-0047-2000-000346-17-9

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

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

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



Proyecto
Información para el Paciente
BIGATRAN 75 / 110 / 150

Cápsulas

DABIGATRÁN ETEXILATO 75 / 110 / 150 mg

Industria Argentina

Expendio bajo receta

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

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

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

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

¿Qué contiene BIGATRAN?

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

¿En qué pacientes está indicado el uso de BIGATRAN?

BIGATRAN está indicado para:

Prevención de:

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

Tratamiento de:

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

¿En qué casos no debo tomar BIGATRAN?

No debe tomarlo si usted:

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



No debe ser administrado en menores de 18 años.

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

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

- Padece una enfermedad hepática asociada a cambios en los análisis de sangre. El uso de dabigatrán no se recomienda en este caso.
- Presenta un riesgo aumentado de hemorragia, como puede ocurrir en las siguientes situaciones:
 - se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes,
 - ha sufrido una lesión severa (una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico),
 - está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (como antiagregantes, analgésicos, antifebriles y/o antiinflamatorios),
 - padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).
- Tiene el funcionamiento de los riñones deteriorado o sufre deshidratación (cuyos síntomas incluyen sensación de sed, eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro).
- Pesa menos de 50 kg.
- Tiene 75 años de edad o más.
- Ha sufrido un ataque al corazón.

Tenga especial cuidado con el uso de dabigatrán:

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

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

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

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

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

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

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

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

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



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

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

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

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

Como dosis orientativas, se recomienda:

Prevención de:

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

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

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

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

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

Tratamiento de:

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

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

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

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

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

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

¿Cómo debo tomar BIGATRAN?

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

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



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

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

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

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

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

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¿Cómo debo conservar BIGATRAN?

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

No utilice BIGATRAN después de su fecha de vencimiento.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL

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



BALIARDA S.A.

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

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

Contenido del envase

Envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas.

Cápsulas con tapa y cuerpo blancos, conteniendo polvo blanco.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

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

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

Última revisi3n: .../.../...



BALIARDA SOCIEDAD ANONIMA
CUIT 30521092501
Presidencia



HERRMANN Alejandro Eugenio
CUIL 20164256538



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Prospecto

BIGATRAN 75 / 110 / 150

Cápsulas

DABIGATRÁN ETEXILATO 75 / 110 / 150 mg

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FÓRMULA

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

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

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

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Prevención de:

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

Tratamiento de:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

FARMACODINAMIA



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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Género:

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