

ANTIAGRAL[®]

DABIGATRÁN ETEXILATO

Cápsulas

Vía de administración: Oral

FÓRMULA

ANTIAGRAL 75: Cada cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato Mesilato equiv. a Dabigatrán Etexilato.....75 mg

ANTIAGRAL 110: Cada cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato Mesilato equiv. a Dabigatrán Etexilato.....110 mg

ANTIAGRAL 150: Cada cápsula contiene:

Dabigatrán Etexilato Mesilato equiv. a Dabigatrán Etexilato.....150 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticoagulante.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, inhibidores directos de trombina, código ATC: B01AE07.

El Dabigatrán Etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el Dabigatrán Etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en Dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterases en plasma y en el hígado. El Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El Dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

Absorción: 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 6 horas después de la administración en el periodo posoperatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación oral del medicamento. La absorción lenta y retrasada solo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción del Dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del Dabigatrán Etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. La C_{max} y el AUC fueron proporcionales a la dosis.

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

Metabolismo: Tras administrar una dosis intravenosa, marcado radiactivamente, el Dabigatrán se eliminó sobre todo por la orina (85%). La eliminación por vía fecal constituyó el 6% de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88% y el 94% de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

El 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% del Dabigatrán total en plasma. Solo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El Dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Excreción: 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 observó una semivida terminal de aproximadamente 12-14 horas. La semivida no dependió de la dosis.

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.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida a Dabigatrán, a Dabigatrán Etxetilato o a uno de los excipientes del producto.
- Insuficiencia renal severa (CLCr < 30 mL/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.
- Tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico.
- Reemplazo protésico de válvula cardíaca.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Las cápsulas pueden ingerirse junto con las comidas o lejos de ellas. 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 se realice junto con una de las comidas principales y/o con un inhibidor de la bomba de protones. No abrir la cápsula.

Adultos:

- **Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:** La dosis recomendada 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 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 debe iniciarse 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 está asegurada, 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 debe iniciarse 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 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 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 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.

Población pediátrica: No está recomendado.

Insuficiencia renal: La función renal debe evaluarse según el cálculo del clearance de creatinina (CLCr), antes de iniciar el tratamiento con ANTIAGRAL para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min), en los cuales el tratamiento no está recomendado. 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.).

- **Prevención de TEV en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:** La posología debe reducirse a 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCr 30-50 mL/min).

- **Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:** En pacientes con insuficiencia renal moderada, el tratamiento 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 ACV, 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 TVP y/o la embolia pulmonar recurrente y la muerte relacionada:** 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 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: estudios demuestran un aumento en la exposición al fármaco en pacientes con disminución de la función renal relacionada con la edad.

- **Prevención de TEV 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 (CLCr) antes de iniciar el tratamiento con ANTIAGRAL para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal

grave. No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg de ANTIAGRAL una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg.

- **Prevención del ACV, embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:** Evaluar previamente la función renal. 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 / Prevención de la TVP y/o la embolia pulmonar recurrente y la muerte relacionada:** la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), por lo tanto la función renal debe evaluarse mediante el cálculo del clearance de creatinina (CICr) antes del inicio del tratamiento con ANTIAGRAL a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal severa (es decir, CICr < 30 mL/min). La función renal también debe ser evaluada en los pacientes tratados con ANTIAGRAL 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.

Pacientes con riesgo de sangrado:

- **Prevención del ACV, 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 (CICr 30-50 mL/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P, uso concomitante de antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo. En el caso de los pacientes que tengan uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como cápsulas de 110 mg dos veces al día, lo cual quedará sujeto al criterio del médico. Como con todos los anticoagulantes, ANTIAGRAL debe usarse con precaución en pacientes con un excesivo riesgo de sangrado.

- **Tratamiento y Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada: los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado:** p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada o sangrado gastrointestinal previo. 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, ANTIAGRAL debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Uso concomitante de ANTIAGRAL con inhibidores fuertes de glicoproteína P: Los 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 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 de TEV en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:** La dosis debe reducirse a 150 mg administrado una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg en pacientes que reciben concomitantemente ANTIAGRAL y amiodarona, quinidina o verapamilo. Debe evitarse el comienzo de tratamiento con verapamilo en pacientes que se han sometido a una cirugía ortopédica mayor ya tratados con Dabigatrán y también debe evitarse el inicio del tratamiento simultáneo.

- **Prevención del ACV, 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, ANTIAGRAL 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 / Prevención de la TVP y/o la embolia pulmonar 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.

Cambio del tratamiento con ANTIAGRAL a anticoagulantes parenterales:

- **Prevención de TEV en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:** Esperar 24 horas*.

* Después de la última dosis antes de cambiar de ANTIAGRAL a un anticoagulante parenteral.

- **Prevención del ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular / Tratamiento de la TVP y/o la embolia pulmonar aguda y prevención de la muerte relacionada / Prevención de la TVP y/o la embolia pulmonar recurrente y la muerte relacionada:** Esperar 12 horas*.

Cambio del tratamiento con un anticoagulante parenteral a ANTIAGRAL:

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 (heparina no fraccionada) por vía intravenosa).

Cambio de antagonistas de la vitamina K a ANTIAGRAL

- **Prevención del ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular / Tratamiento de la TVP y/o la embolia pulmonar aguda y prevención de la muerte relacionada / Prevención de la TVP y/o la embolia pulmonar recurrente y la muerte relacionada:** Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de ANTIAGRAL puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea < 2.0.

Cambio del tratamiento con ANTIAGRAL a un tratamiento con antagonistas de la vitamina K

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

| Indicación | CiCr (mL/min) | Tratamiento |
|---|---------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Prevencción del ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular. | ≥ 50 | Iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con Dabigatrán Etxelilato. |
| <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de la TVP y/o la embolia pulmonar aguda y prevención de la muerte relacionada. Prevencción de la TVP y/o la embolia pulmonar recurrente y la muerte relacionada. | ≥ 30 ≤ 50 | Iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con Dabigatrán Etxelilato. |

En caso de olvido de dosis: No tomar doble dosis para compensar la dosis individual perdida.

- Prevencción del TEV en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor: Continuar con su dosis diaria restante a la misma hora del día siguiente.

- Prevencción del 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 / Prevencción de la TVP y/o la embolia pulmonar recurrente y la muerte relacionada: La dosis que haya 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.

* Para asegurar que se logre un nivel óptimo de efectividad y seguridad, es importante que la administración se realice regularmente dos veces al día, a intervalos de aproximadamente 12 horas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

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, ANTIAGRAL debe utilizarse con precaución en condiciones con mayor riesgo de sangrado. El sangrado puede ocurrir en cualquier lugar durante el tratamiento con Dabigatrán Etxelilato. 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 este medicamento.

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).

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 (idarucizumab).

Insuficiencia renal: 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. ANTIAGRAL está contraindicado en casos de disfunción renal severa (CrCL < 30 mL/min). Los pacientes que desarrollan disfunción renal aguda deben discontinuar el tratamiento.

Inductores de la P-glicoproteína: El uso concomitante de ANTIAGRAL 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.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico: tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos. Por consiguiente, se recomienda considerar cuidadosamente todas las opciones de tratamiento (incluido el tratamiento estándar tal como antagonistas de la vitamina K) antes del uso de ANTIAGRAL en estos pacientes.

Cirugía e Intervenciones: Los pacientes tratados con ANTIAGRAL que se someten a una cirugía o procedimientos invasivos se encuentran en riesgo de sangrado, pueden requerir la discontinuación temporal del tratamiento.

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, en la medida que esto sea posible y que existan otras alternativas de administración.

Otras recomendaciones: Se recomienda 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/u 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.**).

Uso durante el embarazo y la lactancia:

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar el embarazo durante el tratamiento con ANTIAGRAL y cuando estén embarazadas no deben ser tratadas con este medicamento a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo. Hay datos limitados relativos al uso de Dabigatrán en mujeres embarazadas, se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. No debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

No existen datos clínicos sobre el efecto del Dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con ANTIAGRAL.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia del Dabigatrán Etxelilato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

RESTRICCIONES DE USO: Hipersensibilidad al Dabigatrán Etxelilato. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. Hemorragia activa. Tratamiento concomitante con otro anticoagulante.