

Anticoagulante - Antitrombótico

Zeneleg®

Dabigatran Etxelilat 110-150 mg

Cápsulas
Vía Oral

FÓRMULAS:

Cada cápsula de Zeneleg® 110 contiene:

Dabigatran etxelilat (Ecuivalente a 128,86 mg de Dabigatran etxelilat mesilato pellets 40%).....110 mg. Excipientes..... c.s.

Cada cápsula de Zeneleg® 150 contiene:

Dabigatran etxelilat (Ecuivalente a 175,73 mg de Dabigatran etxelilat mesilato pellets 40%).....150 mg. Excipientes..... c.s.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

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

El Dabigatran Etxelilat es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el Dabigatran Etxelilat se absorbe rápidamente y se transforma en Dabigatran mediante hidrólisis catalizada por esterases en plasma y en el hígado. El Dabigatran 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 Dabigatran inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

FARMACOCINÉTICA:

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 postoperatorio, 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 Dabigatran 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 Dabigatran Etxelilat, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. La Cmax y el AUC fueron proporcionales a la dosis. **Distribución:** Se observó una baja unión del Dabigatran a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34- 35%). El volumen de distribución del Dabigatran de 60-70 L superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada del Dabigatran. **Metabolismo:** Tras administrar una dosis intravenosa, marcado radiactivamente, el Dabigatran 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 Dabigatran se conjuga y forma acilglucuronidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-0, 2-0, 3-0, 4-0 acilglucuronido, y cada uno constituye menos del 10% del Dabigatran total en plasma. Solo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El Dabigatran 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 Dabigatran 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. Como se muestra en la tabla 16, la semivida se alarga si la función renal está afectada.

INDICACIONES:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, mayor. Prevención del accidente cerebro vascular (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 (Vp) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.

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 abrirá cápsula.

Adultos:

Prevención del 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.

incluyendo úlcera esofágica, gastroesofagitis, reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia.

Alteraciones hepato biliares: Función hepática anormal. **Alteraciones de piel y tejido celular subcutáneo:** Hemorragias en la piel, alopecia. **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. **Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:** Hemorragia traumática, hemorragia en el sitio 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:

Las dosis de Dabigatran Etxelilat superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia. Las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia. Dado que el Dabigatran se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, el Dabigatran es dializable. **Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas:** debe suspenderse el tratamiento con Dabigatran Etxelilat y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo. Para pacientes adultos en situaciones en las que se necesita, una reversión rápida del efecto anticoagulante del Dabigatran, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico del Dabigatran. Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico de un experto en coagulación. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro Nacional de Toxicología en el Centro de Emergencias Médicas – General Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel. (021) 204 – 800.

PRESENTACIONES:

Zeneleg® 110: Cajas conteniendo 10 y 30 cápsulas .

Zeneleg® 150: Cajas conteniendo 10 y 30 cápsulas .

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente (15° a 30°C). Mantener en lugar fresco, seco y fuera del alcance de los niños.

Venta Bajo Receta

Industria Paraguaya



Elaborado por

Bax Pharma S.A.

Calle 1 (Jerusalén) e/ Avda. Pastora Céspedes y San Antonio. San Lorenzo

Para **Promepar S.A.**

Gral. Wenceslao López N° 999. Tel.-511-500.

San Lorenzo - Paraguay.

D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes. - Reg. Prof. N° 2.837

Venta autorizada por la DINAVIS A

Uso concomitante contraindicado: Ketoconazol, Dronedarona, Itraconazol, Ciclosporina y Glecaprevir/pibrentasvir.

No se recomienda el uso concomitante: Tacrólimus (la inhibición de la P-gp con tacrólimus es más débil que la observada con inhibidores potentes).

Precauciones a tomar en caso de uso concomitante:

Verapamilo: una dosis única de liberación inmediata de Verapamilo, administrada una hora antes que Dabigatran Etxelilat, aumenta, significativamente la concentración plasmática de este último. El efecto disminuye progresivamente con la administración de formulaciones de liberación prolongada o con la administración de dosis múltiples. No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después del Dabigatran Etxelilat.

Amiodarona: En base a la larga semivida de la amiodarona, la posibilidad de una interacción puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona. Al administrar Dabigatran Etxelilat simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, la concentración plasmática de Dabigatran Etxelilat aumentó.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000 mg. Se administró Dabigatran Etxelilat dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El AUC y la Cmax del Dabigatran se incrementaron de media 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante.

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500 mg dos veces al día) simultáneamente con Dabigatran Etxelilat, se observó un aumento de la concentración plasmática de este último.

Ticagrelor: Una toma escalonada es la administración recomendada para iniciar el ticagrelor con una dosis de carga, con esto, el aumento de la concentración plasmática del Dabigatran no es tan brusco.

Posaconazol: Se debe tener precaución cuando el Dabigatran Etxelilat se administra simultáneamente con posaconazol, ya que no hay suficientes datos clínicos.

Inductores de la P-gp: Debe evitarse el uso concomitante con rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoína. Se espera que la administración concomitante cause una disminución de las concentraciones de Dabigatran. La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días, disminuyó la concentración máxima total de Dabigatran.

Inhibidores de la proteasa como el ritonavir: No se recomienda el uso concomitante de Dabigatran con ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa, ya que afectan a la P-gp (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, portanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con Dabigatran Etxelilat.

Sustrato de la P-gp: Digoxina, en un ensayo realizado, al administrar Dabigatran Etxelilat conjuntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición al Dabigatran.

Anticoagulantes y Medicamentos Antiagregantes Plaquetarios: Existe experiencia limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Dabigatran Etxelilat.

AINE: la administración de AINEs para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con Dabigatran Etxelilat. Con el uso crónico, los AINEs aumentaron el riesgo de hemorragia en un 50%.

Clopidogrel: la administración concomitante de Dabigatran Etxelilat y Clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con Clopidogrel en monoterapia. Además, la concentración plasmática del Dabigatran y las mediciones de la coagulación para el efecto del Dabigatran o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto del Clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapiamientos. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de Clopidogrel, la concentración plasmáticas del Dabigatran aumentaron en aproximadamente un 30-40%.

AAS: La coadministración de AAS y de 150 mg de Dabigatran Etxelilat dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12% a un 18% y 24%, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente.

HBPM (Heparina da Bajo Peso Molecular): Por ejemplo la enoxaparina. Tras cambiar de un tratamiento de enoxaparina a Dabigatran (dosis única de 220 mg) solo, no se observa interacciones relevantes clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el Dabigatran no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

Otras Interacciones: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN): aumentaron el riesgo de sangrado.

Sustancias que influyen en el pH gástrico:

Pantoprazol: Al administrar Dabigatran conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del AUC del Dabigatran de aproximadamente el 30%. Pero no redujo su eficacia.

Ranitidina: La administración de ranitidina conjuntamente con Dabigatran Etxelilat no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción del Dabigatran.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Reacciones Adversas para las cuatro indicaciones:

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

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

Alteraciones del sistema nervioso: Hemorragia intracaneal. Alteraciones vasculares:

Hematoma, hemorragia. **Alteraciones respiratorias, tórax y alteraciones diastinales:** Epistaxis, hemoptisis, **Alteraciones gastrointestinales:** Hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal,

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 oral administrada en cápsulas duras, 150 mg dos veces al día. El tratamiento debería continuarse en forma indefinida. **Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TEV) 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 (TEV) 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 Zeneleg, 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 podología 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 con 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 (TEV) 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 Zeneleg 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 Zeneleg 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 (TEV) 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 (CLCR) antes del inicio del tratamiento con ZENELEG 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 ZENELEG 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 \geq 75 años, insuficiencia renal moderada (CLCR 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, ZENELEG debe usarse con precaución en pacientes con un excesivo riesgo de sangrado.

Tratamiento y Prevención de la trombosis venosa profunda (TEV) 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 \geq 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, ZENELEG debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado. **Uso concomitante de ZENELEG 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 ZENELEG 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, ZENELEG debería ser administrado al menos 2 horas previas al verapamilo. Se recomienda estrecha vigilancia clínica. **Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TEV) 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. **Tratamiento del tratamiento con ZENELEG a anticoagulantes parenterales: Prevención de la TEV en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:** Esperar 24 horas*. *Después de la última dosis antes de cambiar de ZENELEG 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 ZENELEG: 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 ZENELEG: 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 ZENELEG puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea < 2.0.

Cambio del tratamiento con ZENELEG 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 CLCR del paciente, según se indica a continuación:

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

Prevención del TEV en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor: Continuar con su dosis diaria restante a la misma hora del día siguiente. **Prevención del ACV y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular*** **Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TEV) 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 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.

CONTRAINDICACIONES:

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

Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracranial reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores. Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular. Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir. Prótisis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante. Tratamiento concomitante con quinidina.

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, ZENELEG debe utilizarse con precaución en condiciones con mayor riesgo de sangrado. El sangrado puede ocurrir en cualquier lugar durante el tratamiento con Dabigatrán Etxelitato. 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 (SRSS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/norepinefrina (SRNS). 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 reversar específico (idruarcizumab). **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. ZENELEG 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 ZENELEG 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 antifosfolípido:** 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 ZENELEG en estos pacientes. **Cirugía e Intervenciones:** Los pacientes tratados con ZENELEG 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 ZENELEG 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 ZENELEG. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:** La influencia del Dabigatrán Etxelitato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

RESTRICCIONES DE USO:

Hipersensibilidad al Dabigatrán Etxelitato. Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. Hemorragia activa. Tratamiento concomitante con otro anticoagulante.

INTERACCIONES:

Con Medicamentos y Alimentos: El uso concomitante de ZENELEG con tratamientos que actúan sobre la hemostasia o la coagulación, incluyendo antagonistas de la vitamina K, puede incrementar significativamente el riesgo de sangrado. Dabigatrán Etxelitato y Dabigatrán no se metabolizan por el sistema de la citocromo P450 y no tienen efectos sobre las enzimas de dicho sistema. Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas con Dabigatrán Etxelitato o Dabigatrán. **Con Transportadores: Inhibidores de la P-glicoproteína:** El Dabigatrán Etxelitato 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, claritromicina y la combinación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir) resultará en el incremento de concentraciones plasmáticas de Dabigatrán.