

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Pradaxa[®]

etexilato de dabigatrana

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsulas: embalagens com 10 e 30 cápsulas.

Via oral.

USO ADULTO

Cada cápsula de 75 mg contém 75 mg de etexilato de dabigatrana, correspondentes a 86,48 mg de mesilato de etexilato de dabigatrana.

Cada cápsula de 110 mg contém 110 mg de etexilato de dabigatrana, correspondentes a 126,83 mg de mesilato de etexilato de dabigatrana.

Excipientes: ácido tartárico, acácia, hipromelose, dimeticona, talco, hiprolose.

Componentes da cápsula: carragenina, cloreto de potássio, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo, corante indigotina, hipromelose, água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÕES DO MEDICAMENTO ou COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O etexilato de dabigatrana é uma pequena molécula que, após administração oral, é rapidamente absorvida e convertida em dabigatrana. A dabigatrana atua inibindo diretamente a trombina (trombina livre, trombina ligada à fibrina e a agregação de plaquetas induzida por trombina). Como a trombina possibilita a conversão de fibrinogênio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição impede o desenvolvimento do trombo (coágulo).

O início do efeito anticoagulante é rápido, aproximadamente 2 horas após a administração.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO ou POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

PRADAXA foi indicado para prevenir a formação e conseqüente fragmentação de coágulos no interior das veias (tromboembolismo venoso) em pacientes submetidos à cirurgia de substituição da articulação (junta) do quadril ou do joelho.

RISCOS DO MEDICAMENTO ou QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

- Alergia conhecida à dabigatrana, ao etexilato de dabigatrana ou a algum dos excipientes do produto
- Pacientes com insuficiência renal grave
- Pacientes com facilidade em apresentar sangramentos, seja de forma espontânea, por

- alterações sanguíneas próprias ou devido ao efeito indesejado de outros medicamentos
- Lesão de órgãos em risco de sangramento significativo, inclusive derrames cerebrais nos últimos 6 meses
 - Pacientes com implante de cateter na medula espinhal ou no espaço próximo à meninge e durante as primeiras horas após sua remoção. Consultar advertências especiais e precauções
 - Pacientes com mau funcionamento do fígado e que possa levar a risco de vida
 - Tratamento concomitante com quinidina

Advertências e Precauções Especiais

Insuficiência hepática: o uso de etexilato de dabigatrana não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

Risco hemorrágico: é necessária observação estrita (em busca de sinais de sangramento ou anemia) nas seguintes situações que podem aumentar os riscos de hemorragia:

- Biópsia ou traumatismo grave e extenso recentes.
- Pacientes recebendo tratamentos com aumento potencial do risco hemorrágico. A associação de etexilato de dabigatrana com tratamentos que agem no controle do sangramento ou na coagulação pode aumentar o risco hemorrágico (ver Interações com outros produtos medicamentosos e outras formas de interação)
- Foi demonstrado que o uso de antiinflamatórios não esteróides (AINEs) administrados por curto prazo para aliviar a dor peri-operatória não se associa com risco aumentado de sangramento quando administrados em conjunto com etexilato de dabigatrana. As evidências são limitadas com o uso regular de medicação antiinflamatória não esteróide com meia-vida menor do que 12 horas durante o tratamento com etexilato de dabigatrana, mas estas não sugerem risco adicional de sangramento.
- Endocardite bacteriana

Insuficiência renal: Recomenda-se a redução da dose para 150 mg ao dia para pacientes com comprometimento renal moderado. O etexilato de dabigatrana é contra-indicado em casos de insuficiência renal grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min). O uso de etexilato de dabigatrana deve ser descontinuado em pacientes que desenvolverem insuficiência renal aguda.

Anestesia raquidiana/anestesia epidural/punção lombar: o risco de hematoma raquidiano ou epidural pode estar aumentado em casos de punção traumática ou repetida ou pelo uso prolongado de cateteres epidurais pós-operatórios. Após a remoção de um cateter, deve ser observado um intervalo de pelo menos 1 hora antes da administração da primeira dose de etexilato de dabigatrana. Estes pacientes demandam observação freqüente com relação a sinais e sintomas neurológicos.

Crianças: o etexilato de dabigatrana não foi investigado em pacientes < 18 anos de idade. **Não é recomendado o tratamento com etexilato de dabigatrana em crianças.**

Idosos: a experiência clínica em pacientes idosos (> 75 anos) é limitada. Estes pacientes devem ser tratados com precaução.

O produto contém o corante amarelo crepúsculo, que pode causar reações alérgicas.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Gravidez e lactação

Mulheres com potencial reprodutivo devem evitar a gravidez durante o tratamento com etexilato de dabigatrana, ou em caso de estarem grávidas, não devem ser tratadas com etexilato de dabigatrana a menos que o benefício esperado supere os riscos.

Como precaução, o aleitamento deve ser interrompido durante o tratamento com etexilato de dabigatrana.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foi investigado o efeito do etexilato de dabigatrana na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Interações Medicamentosas

O uso concomitante de etexilato de dabigatrana com tratamentos que agem no controle do sangramento ou na coagulação, inclusive com antagonistas da vitamina K, pode aumentar acentuadamente o risco de sangramento. Consultar precauções especiais e advertências.

O etexilato de dabigatrana e a dabigatrana não são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e não têm efeitos *in vitro* nas enzimas humanas do citocromo P450. Portanto não se esperam interações medicamentosas relacionadas com uso de etexilato de dabigatrana e dabigatrana.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

MODO DE USO ou COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico

As cápsulas duras de PRADAXA são ovais, com uma parte azul-clara e outra de cor creme. Na parte azul-clara está gravado em preto o símbolo BI da empresa. Na parte creme está gravado em preto o símbolo R75 (nas cápsulas de 75 mg) ou R110 (nas cápsulas de 110 mg). Dentro das cápsulas há grânulos amarelados.

Como usar

As cápsulas de PRADAXA devem ser administradas por via oral com água, com ou sem alimentos.

Dosagem

Adultos:

Prevenção de TEV após cirurgia de artroplastia total do joelho: o tratamento com etexilato de dabigatrana deve ser iniciado por via oral dentro de 1 - 4 horas do término da cirurgia com uma única cápsula (110 mg) e continuar com 2 cápsulas uma vez ao dia por um total de 10 dias. Caso a hemostasia não esteja assegurada, o início do tratamento pode ser retardado. Se o tratamento não for iniciado no dia da cirurgia, o mesmo deve ser iniciado com 2 cápsulas uma vez ao dia.

Prevenção de TEV após cirurgia de artroplastia total do quadril: o tratamento com etexilato de dabigatrana deve ser iniciado por via oral dentro de 1 - 4 horas após o término da cirurgia com uma única cápsula (110 mg) e continuar com 2 cápsulas uma vez ao dia por um total de 28 a 35 dias. Caso a hemostasia não esteja assegurada, o início do tratamento pode ser retardado. Se o tratamento não for iniciado no dia da cirurgia, o mesmo deve ser iniciado com 2 cápsulas uma vez ao dia.

Idosos: a dose recomendada é de 150 mg uma vez ao dia (2 cápsulas de 75 mg).

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal moderada a posologia deve ser reduzida para 150 mg de etexilato de dabigatrana ao dia.

Peso: não é necessário ajuste da dose.

Mudança do tratamento com etexilato de dabigatrana para anticoagulante parenteral: aguardar 24 horas após a última dose antes de mudar de etexilato de dabigatrana para anticoagulação parenteral.

Mudança de anticoagulantes parenterais para tratamento com etexilato de dabigatrana: não há dados disponíveis, portanto não se recomenda iniciar a administração de etexilato de dabigatrana antes do horário da próxima dose do anticoagulante parenteral.

Uso concomitante com amiodarona: a dose de etexilato de dabigatrana deve ser reduzida para 150 mg ao dia em pacientes que administraram etexilato de dabigatrana e amiodarona ao mesmo tempo.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS ou QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

As reações adversas que podem ser atribuídas à dabigatrana com razoável certeza, e que ocorreram com frequência similar com enoxaparina, são sangramento ou sinais de sangramento, como por exemplo, anemia e secreção em ferida.

As reações adversas, classificadas por Classe de Sistema Corpóreo (SOC), relatadas por quaisquer grupos de tratamento de todos os estudos controlados de prevenção de TEV são apresentadas a seguir:

Reações adversas incomuns (> 1:1000 < 1:100)

Distúrbios do sistema hematológico e linfático: anemia

Distúrbios vasculares: hematoma, hemorragia de ferida

Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastinal: sangramento nasal

Distúrbios Gastrointestinais: hemorragias gastrointestinal, retal e hemorroidária

Distúrbios hepatobiliares: função hepática anormal

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: hemorragia (hematoma) de pele

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo: hemartrose (sangramento na articulação)

Distúrbios renal e urinário: hematúria (presença de sangue na urina)

Distúrbios gerais e condições do local de administração: secreção sanguinolenta

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: secreção em ferida, hematoma pós-procedimento, hemorragia pós-procedimento, anemia pós-operatória, hematoma traumático, secreção pós-procedimento

Procedimentos clínicos e cirúrgicos: secreções em feridas

Reações adversas raras (> 1:10000 < 1:1000)

Distúrbios do sistema hematológico e linfático: baixo número de plaquetas

Distúrbios vasculares: hemorragia

Distúrbios hepatobiliares: função hepática anormal

Distúrbios gerais e condições do local de administração: hemorragia no local de injeção, hemorragia no local do cateter

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: hemorragia no local da incisão

Procedimentos clínicos e cirúrgicos: secreções após procedimentos

As incidências das reações adversas observadas com o etexilato de dabigatrana ocorreram na mesma extensão da enoxaparina.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

CONDUTA EM CASOS DE SUPERDOSE ou O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTOS DE UMA SÓ VEZ?

Deve-se procurar auxílio médico imediatamente. Doses de etexilato de dabigatrana superiores às recomendadas expõem o paciente a maior risco de sangramento.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO ou ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30 °C). Armazenar na embalagem original para proteger da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: inibidor oral direto da trombina, *código ATC:* B01AE07 - etexilato de dabigatrana.

O etexilato de dabigatrana é uma pequena molécula, pró-droga sem atividade farmacológica. Após administração oral, o etexilato de dabigatrana é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrana no plasma e no fígado por meio de hidrólise catalisada por esterase. A dabigatrana é um inibidor direto da trombina, potente, competitivo, reversível e é o principal princípio ativo

no plasma. A dabigatrana também inibe a trombina livre, trombina ligada à fibrina e a agregação de plaquetas induzida por trombina.

Visto que a trombina (protease serina) possibilita a conversão de fibrinogênio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição impede o desenvolvimento do trombo.

Estudos em animais *in vivo* e *ex vivo* demonstraram a eficácia antitrombótica e a atividade anticoagulante da dabigatrana após administração endovenosa e do etexilato de dabigatrana após administração oral em vários modelos de trombose em animais.

Existe uma estreita correlação entre as concentrações plasmáticas de dabigatrana e o grau do efeito anticoagulante.

A dabigatrana prolonga o tempo de protrombina parcial ativada (TTPa). Em pacientes com sangramento os exames de TTPa podem ser úteis para auxiliar na determinação de uma ação anticoagulante excessiva - apesar do TTPa ser menos sensível à atividade da dabigatrana em níveis supratrapêuticos. Se estiverem disponíveis, o tempo de trombina (TT) e o tempo de coagulação ecarina (ECT) podem ser testes mais sensíveis para avaliar os efeitos anticoagulantes da dabigatrana. O tempo de protrombina (INR) é prolongado pela dabigatrana, mas é menos sensível do que TT e da ECT.

Farmacocinética

Após administração oral de etexilato de dabigatrana em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético da dabigatrana no plasma se caracteriza por um rápido aumento das concentrações plasmáticas com uma C_{max} obtida entre 0,5 e 2,0 horas após a administração. Após obtenção da C_{max} , as concentrações plasmáticas da dabigatrana mostraram um declínio bi-exponencial com uma meia vida terminal de aproximadamente 14-17 horas em voluntários saudáveis jovens e 12-14 horas em sujeitos idosos. A meia vida foi independente da dose. A C_{max} e a AUC de concentração plasmática x tempo foram proporcionais à dose. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade da dabigatrana, porém retardam o tempo até o pico de concentração plasmática em 2 horas. A biodisponibilidade absoluta da dabigatrana após administração oral de etexilato de dabigatrana foi de aproximadamente 6,5%.

Um estudo que avaliou a absorção pós-operatória do etexilato de dabigatrana 1-3 horas após a cirurgia, demonstrou uma absorção relativamente lenta em comparação com a observada em voluntários saudáveis, mostrando um perfil suave de concentração x tempo, sem altos picos de concentração plasmática. Os picos de concentração plasmática são obtidos 6 horas após administração, ou 7 a 9 horas após cirurgia (BISTRO Ib). Contudo nota-se que fatores contribuintes como anestesia, paresia gastrintestinal e efeitos cirúrgicos significam que uma proporção de pacientes terá retardo na absorção independente da formulação da droga. Embora este estudo não tenha previsto se o retardo na absorção persiste nas doses subseqüentes, foi demonstrado em um estudo posterior que o retardo na absorção em geral só ocorre no dia da cirurgia. Nos dias subseqüentes a absorção da dabigatrana é rápida com pico de concentração plasmática obtido 2 horas após a administração.

O metabolismo e a excreção da dabigatrana foram estudados após administração endovenosa única de dabigatrana radiomarcada em voluntários saudáveis do sexo masculino. Após uma administração endovenosa, a radioatividade derivada da dabigatrana foi eliminada principalmente na urina (85%). A excreção fecal respondeu por 6% da dose administrada. A recuperação da radioatividade total variou de 88 - 94% da dose administrada 168 horas após a administração.

Após administração oral, o etexilato de dabigatrana no plasma é rápida e completamente

convertido na forma ativa dabigatrana. A reação metabólica predominante é a clivagem da pró-droga etexilato de dabigatrana no princípio ativo dabigatrana por hidrólise catalisada por esterase. A dabigatrana sofre conjugação, formando acilglicuronídeos farmacologicamente ativos. Existem quatro isômeros posicionais, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglicuronídeos, que respondem cada um por menos de 10% do total de dabigatrana no plasma. São detectados somente traços de outros metabólitos, com testes analíticos altamente sensíveis. A dabigatrana é eliminada principalmente na forma inalterada na urina, a uma taxa de aproximadamente 100 ml/min, correspondendo à taxa de filtração glomerular.

Foi observada baixa ligação (34-35%) de dabigatrana às proteínas plasmáticas independente da concentração. O volume de distribuição da dabigatrana de 60-70 litros excedeu o volume da água corpórea total, indicando moderada distribuição tecidual da dabigatrana.

Populações especiais

Insuficiência renal: a exposição (AUC) à dabigatrana após administração oral de etexilato de dabigatrana é aproximadamente 2,7 vezes maior em voluntários com insuficiência renal moderada (CL_{CR} entre 30 e 50 ml/min) do que naqueles sem insuficiência renal.

Em um pequeno número de voluntários com insuficiência renal grave (CL_{CR} 10-30 ml/min) a exposição (AUC) à dabigatrana foi aproximadamente 6 vezes maior e a meia-vida aproximadamente 2 vezes mais longa do que a observada em uma população sem insuficiência renal (ver as seções Posologia e administração e Contra-indicações).

Pacientes idosos: estudos farmacocinéticos específicos conduzidos com sujeitos idosos mostraram um aumento de 40 a 60% na AUC e mais de 25% na C_{max} em comparação com sujeitos jovens. Estudos farmacocinéticos com base populacional avaliaram a farmacocinética da dabigatrana após doses repetidas em pacientes de até 88 anos. O aumento observado na exposição à dabigatrana correlacionou-se com a redução do clearance de creatinina relacionado à idade.

Insuficiência hepática: não foi observada qualquer alteração na exposição à dabigatrana em 12 sujeitos com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) em comparação com 12 controles.

Peso corpóreo: estudos farmacocinéticos populacionais avaliaram a farmacocinética da dabigatrana em pacientes com 48 a 120 kg. O peso corpóreo não teve um efeito importante na depuração de dabigatrana do plasma, resultando em exposição maior em pacientes com baixo peso corpóreo (BISTRO II).

Sexo: não ocorreram diferenças nos estudos Fase 3 nos dados de eficácia e segurança entre homens e mulheres. A exposição à droga em pacientes do sexo feminino é cerca de 40% a 50% superior à observada em pacientes masculinos, e não se recomenda qualquer ajuste posológico (BISTRO II).

Origem étnica: foi estudada a farmacocinética da dabigatrana em voluntários caucasianos e japoneses após doses orais únicas e múltiplas. A origem étnica não afeta a farmacocinética da dabigatrana de forma clinicamente relevante. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes negros.

Interações farmacocinéticas: os estudos de interação *in vitro* não mostraram qualquer inibição ou indução das principais isoenzimas do citocromo P450. Isto foi confirmado por estudos *in vivo* com voluntários saudáveis, que não tiveram qualquer interação entre este tratamento e as seguintes drogas: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interação com o transportador P-gp), e diclofenaco (CYP2C9). A exposição à dabigatrana em voluntários saudáveis foi aumentada em 60% pela presença de amiodarona.

A análise da farmacocinética populacional dos efeitos de co-medicação apóiam o uso de

antiácidos e supressores de ácidos gástricos sem ajustes posológicos do etexilato de dabigatrana em pacientes (estudo BISTRO II) e revelou a ausência de interações medicamentosas com as drogas mais comumente utilizadas na população dos estudos: opióides, diuréticos, paracetamol, antiinflamatórios não esteróides, inibidores da cicloxigenase 2, inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), drogas redutoras de colesterol/ triglicérides não estatinas, antagonistas da angiotensina II, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do adrenoceptor β , bloqueadores de canais do cálcio, propulsores, derivados benzodiazepínicos e drogas que inibem o transportador de efluxo glicoproteína P (P-gp), e substratos de P-gp.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos em profilaxia de TEV após cirurgia de artroplastia de grande porte:

Em dois grandes estudos randomizados, em grupos paralelos, duplo-cegos, confirmatórios de dose, pacientes submetidos à cirurgia eletiva ortopédica de grande porte (um para cirurgia de artroplastia total de joelho e um de artroplastia total do quadril) receberam 75 mg ou 110 mg de etexilato de dabigatrana dentro de 1 - 4 horas da cirurgia, seguidos por 150 ou 220 mg ao dia a partir de então, tendo sido garantida a hemostasia, ou enoxaparina 40 mg no dia anterior à cirurgia e a partir de então diariamente.

No estudo RE-MODEL (artroplastia do joelho) o tratamento foi por 6-10 dias e no estudo RE-NOVATE (artroplastia de quadril) por 28-35 dias. Foram tratados no total 2076 pacientes (joelho) e 3494 (quadril) respectivamente.

Os resultados do estudo em joelho (RE-MODEL) com relação ao parâmetro primário, tromboembolismo venoso (TEV) inclusive sintomático, mais mortalidade por todas as causas mostrou que o efeito antitrombótico de ambas as doses de etexilato de dabigatrana foram estatisticamente não inferiores ao da enoxaparina.

Semelhantemente, TEV totais, inclusive assintomáticos, e mortalidade por todas as causas constituíram o parâmetro para o estudo em quadril (RE-NOVATE). Novamente o etexilato de dabigatrana em ambas as doses diárias foi estatisticamente não inferior à enoxaparina 40 mg ao dia.

Além disso, em um terceiro estudo randomizado, grupo paralelo, duplo-cego (RE-MOBILIZE), pacientes submetidos à cirurgia eletiva total do joelho receberam 75 mg ou 110 mg de etexilato de dabigatrana 6-12 horas após a cirurgia, seguido de 150 mg e 220 mg diários. A duração do tratamento foi de 12 a 15 dias. No total, 2615 pacientes foram randomizados e 2596 foram tratados. A dosagem do comparador enoxaparina foi de 30 mg duas vezes ao dia de acordo com a bula norte americana. No estudo RE-MOBILIZE não foi estabelecida a não-inferioridade. Não houve diferenças estatísticas no sangramento entre os comparadores.

Outro estudo randomizado, de fase II, grupo paralelo, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou pacientes japoneses, onde foram administrados 110 mg, 150 mg e 220 mg de etexilato de dabigatrana no dia seguinte após a cirurgia eletiva de substituição total da articulação do joelho. O estudo japonês mostrou uma clara relação dose-resposta para a eficácia de etexilato de dabigatrana e um perfil de sangramento típico do placebo.

Nos estudos RE-MODEL e RENOVATE, a randomização foi pré-operatória e no RE-MOBILIZE e no estudo japonês controlado por placebo, foi pós-operatória. Isto deve ser considerado especialmente na avaliação da segurança destes estudos. Por este motivo, os estudos estão agrupados na Tabela 1 (vide item Reações Adversas) conforme a randomização, antes e após a cirurgia.

Os dados para o parâmetro de TEV importante e mortalidade relacionada a TEV e

sangramentos considerados importante são apresentados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Análise de TEV e mortalidade relacionada a TEV durante o período de tratamento nos estudos RE-MODEL e RE-NOVATE em cirurgia ortopédica

Estudo	etexilato de dabigatrana 220 mg	etexilato de dabigatrana 150 mg	enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (quadril)¹			
N	909	888	917
Incidências (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Diferença nos riscos em relação a enoxaparina (%)	- 0.8	0.4	
95 % CI	- 2.5, 0.8	- 1.5, 2.2	
Proporção de risco em relação a enoxaparina	0.78	1.09	
IC 95%	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (joelho)²			
N	506	527	511
Incidências (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Diferença nos riscos em relação a enoxaparina (%)	- 1.0	0.3	
95 % CI	- 3.1, 1.2	-2.0, 2.6	
Proporção de risco em relação a enoxaparina	0.73	1.08	
IC 95%	0.36, 1.47	0.58, 2.01	
RE-MOBILIZE (joelho)²			enoxaparina 60 mg
N	618	656	668
Incidências (%)	21 (3.4)	20 (3.0)	15 (2.2)
Diferença nos riscos em relação a enoxaparina (%)	1.2	0.8	
95 % CI	(-0.7, 3.0)	(-0.9, 2.5)	
Proporção de risco em relação a enoxaparina	1.51	1.36	
95% CI	(0.79, 2.91)	(0.70, 2.63)	
Estudo japonês (joelho)²			Placebo
N	102	113	104
Incidências (%)	0	2 (1.8)	6 (5.8)
Diferença nos riscos em relação ao placebo (%)	-5.8	-4.0	
95 % CI	(-10.3, -1.3)	(-9.1, 1.1)	
¹ estudos com randomização pré-operatória			
² estudos com randomização pós-operatória			

INDICAÇÕES

Prevenção de eventos tromboembólicos venosos em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia total de quadril ou joelho.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à dabigatrana ou ao etexilato de dabigatrana ou a um dos excipientes do produto
- Pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 ml/min)
- Manifestações hemorrágicas, pacientes com diáteses hemorrágicas, ou pacientes com comprometimento espontâneo ou farmacológico da hemostasia

- Lesão de órgãos em risco de sangramento significativo, inclusive acidente vascular cerebral hemorrágico nos últimos 6 meses
- Pacientes com cateter implantado na medula ou epidural e durante as primeiras horas após sua remoção. Consultar advertências especiais e precauções
- Pacientes com insuficiência hepática ou doença hepática que possa ter algum impacto na sobrevida
- Tratamento concomitante com quinidina

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

O etexilato de dabigatrana deve ser administrado por via oral com água, com ou sem alimentos.

Armazenar o produto na embalagem original para proteger da umidade.

POSOLOGIA

Adultos:

Prevenção de TEV após cirurgia de artroplastia total do joelho: o tratamento com etexilato de dabigatrana deve ser iniciado por via oral dentro de 1 - 4 horas do término da cirurgia com uma única cápsula (110 mg) e continuar com 2 cápsulas uma vez ao dia por um total de 10 dias. Caso a hemostasia não esteja assegurada, o início do tratamento pode ser retardado. Se o tratamento não for iniciado no dia da cirurgia, o mesmo deve ser iniciado com 2 cápsulas uma vez ao dia.

Prevenção de TEV após cirurgia de artroplastia total do quadril: o tratamento com etexilato de dabigatrana deve ser iniciado por via oral dentro de 1 - 4 horas após o término da cirurgia com uma única cápsula (110 mg) e continuar com 2 cápsulas uma vez ao dia por um total de 28 a 35 dias. Caso a hemostasia não esteja assegurada, o início do tratamento pode ser retardado. Se o tratamento não for iniciado no dia da cirurgia, o mesmo deve ser iniciado com 2 cápsulas uma vez ao dia.

Insuficiência renal: após aplicação i.v., 85% da dose de dabigatrana no plasma é depurado pelos rins. Pacientes com insuficiência renal moderada (30-50 ml/min de clearance de creatinina) parecem ter maior risco de sangramento. Em pacientes com insuficiência renal moderada, a posologia deve ser reduzida para 150 mg de etexilato de dabigatrana ao dia. O clearance de creatinina pode ser estimado a partir da fórmula de Cockcroft-Gault a seguir:

Clearance de creatinina (ml/min) =

$$\text{Homens: } \frac{(140 - \text{idade(anos)}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/100ml)}}$$

$$\text{Mulheres: } \frac{0,85 \times (140 - \text{idade (anos)}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/100ml)}}$$

Não há dados que apoiem o uso em pacientes com comprometimento grave do clearance de creatinina (< 30 ml/min); não é recomendado o tratamento com etexilato de dabigatrana nesta população. A dabigatrana pode ser dialisada; em estudos clínicos não há experiência clínica para demonstrar a utilidade desta abordagem.

Idosos: a experiência clínica em pacientes idosos (> 75 anos) é limitada. Estes pacientes

devem ser tratados com precaução. A dose recomendada é de 150 mg uma vez ao dia (2 cápsulas de 75 mg).

Peso: a modelagem de farmacocinética populacional mostra que pacientes com peso corpóreo de 120 kg têm cerca de 20% de redução na exposição à droga, e que pacientes com peso corpóreo de 48 kg têm 25% mais exposição à droga em comparação a pacientes com peso corpóreo médio (BISTRO II). Visto que não ocorreram diferenças em termos de eficácia e taxas de sangramento, não é necessário ajuste da dose, porém é recomendado monitoramento clínico cuidadoso.

Mudança do tratamento com etexilato de dabigatrana para anticoagulante parenteral: aguardar 24 horas após a última dose antes de mudar de etexilato de dabigatrana para anticoagulação parenteral.

Mudança de anticoagulantes parenterais para tratamento com etexilato de dabigatrana: não há dados disponíveis, portanto não se recomenda iniciar a administração de etexilato de dabigatrana antes do horário da próxima dose do anticoagulante parenteral.

Uso concomitante com amiodarona: a dose de etexilato de dabigatrana deve ser reduzida para 150 mg ao dia nos pacientes que administraram etexilato de dabigatrana e amiodarona concomitantemente.

ADVERTÊNCIAS

Risco hemorrágico: os tratamentos a seguir não devem ser administrados concomitantemente com etexilato de dabigatrana: heparinas não fracionadas e derivados da heparina, heparinas de baixo peso molecular, fondaparinux, desirudina, agentes trombolíticos, antagonistas do receptor GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina, dextrano, sulfimpirazona e antagonistas da vitamina K. Deve ser notado que a heparina não fracionada pode ser administrada em doses necessárias para manter a permeabilidade de um cateter central venoso ou arterial. Foi demonstrado que doses de ácido acetilsalicílico de 75 a 325 mg aumentam o risco de sangramento quando administrados concomitantemente com etexilato de dabigatrana nas doses acima das recomendadas para prevenção de TEV. Na dose recomendada de etexilato de dabigatrana não há evidências de risco de sangramento excessivo atribuível à dabigatrana em pacientes recebendo baixas doses de ácido acetilsalicílico para prevenção de eventos cardiovasculares. No entanto as informações são limitadas e a co-administração de baixas doses de ácido acetilsalicílico e etexilato de dabigatrana deve ser acompanhada de observação clínica quanto a sangramentos.

É necessária observação estrita (em busca de sinais de sangramento ou anemia) nas seguintes situações que podem aumentar os riscos de hemorragia:

- Biópsia ou traumatismo extenso recentes.
- Pacientes recebendo tratamentos com possibilidade de aumentar o risco hemorrágico. A associação de etexilato de dabigatrana com tratamentos que agem na hemostasia ou coagulação pode aumentar o risco hemorrágico (ver Interações com outros produtos medicamentosos e outras formas de interação)
- Foi demonstrado que o uso de antiinflamatórios não esteróides (AINEs) administrados por curto prazo para analgesia peri-operatória não se associa com aumento do risco de sangramento quando administrados em conjunto com etexilato de dabigatrana. As evidências

são limitadas com o uso regular de medicação antiinflamatória não esteróide com meia-vida menor do que 12 horas durante o tratamento com etexilato de dabigatrana, mas estas não sugerem risco adicional de sangramento.

- Endocardite bacteriana

Anestesia raquidiana/anestesia epidural/punção lombar: o risco de hematoma raquidiano ou epidural pode estar aumentado em casos de punção traumática ou repetida ou pelo uso prolongado de cateteres epidurais pós-operatórios. Após a remoção de um cateter, deve ser observado um intervalo de pelo menos 1 hora antes da administração da primeira dose de etexilato de dabigatrana. Estes pacientes demandam observação freqüente com relação a sinais e sintomas neurológicos.

O produto contém o corante amarelo crepúsculo, que pode causar reações alérgicas.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não há disponibilidade de dados em gestantes expostas. O risco potencial para humanos é desconhecido.

Os estudos de reprodução em animais não mostraram qualquer efeito adverso na fertilidade ou desenvolvimento pós-natal dos neonatos.

Mulheres com potencial reprodutivo devem evitar a gravidez durante o tratamento com etexilato de dabigatrana, ou em caso de estarem grávidas, não devem ser tratadas com etexilato de dabigatrana a menos que o benefício esperado supere os riscos.

Lactação

Não há dados clínicos disponíveis. Como precaução, o aleitamento deve ser interrompido.

O etexilato de dabigatrana está classificado na categoria de risco B na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foi investigado o efeito do etexilato de dabigatrana na capacidade de dirigir e operar máquinas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Idosos: a experiência clínica em pacientes idosos (> 75 anos) é limitada. Estes pacientes devem ser tratados com precaução. Os estudos farmacocinéticos em sujeitos mais idosos demonstraram um aumento da exposição à droga nos pacientes com declínio da função renal relacionado à idade.

Crianças: o etexilato de dabigatrana não foi investigado em pacientes < 18 anos de idade. Não é recomendado o tratamento com etexilato de dabigatrana em crianças.

Insuficiência hepática: foram excluídos dos estudos clínicos os pacientes portadores de insuficiência hepática moderada e grave (classificação B e C de Child-Pugh) ou com doença hepática com expectativa de ter um impacto na sobrevida ou com elevação de enzimas hepáticas > 2 LSN. Portanto, o uso de etexilato de dabigatrana não é recomendado nesta população.

Insuficiência renal: os estudos farmacocinéticos demonstraram um aumento da exposição à medicação em pacientes com redução da função renal, incluindo o declínio da função renal relacionado à idade. Recomenda-se a redução da dose para 150 mg ao dia para pacientes com comprometimento renal moderado (30-50 ml/min). O etexilato de dabigatrana é contra-indicado em casos de insuficiência renal grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min).

O uso de etexilato de dabigatrana deve ser descontinuado em pacientes que desenvolverem insuficiência renal aguda.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de etexilato de dabigatrana com tratamentos que agem na hemostasia ou coagulação, inclusive com antagonistas da vitamina K, pode aumentar acentuadamente o risco de sangramento. Consultar precauções especiais e advertências.

O etexilato de dabigatrana e a dabigatrana não são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e não têm efeitos *in vitro* nas enzimas humanas do citocromo P450. Portanto não se esperam interações medicamentosas relacionadas com uso de etexilato de dabigatrana e dabigatrana.

- *amiodarona*: quando o etexilato de dabigatrana foi co-administrado com amiodarona, a extensão e taxa de absorção de amiodarona e seu metabólito ativo DEA permaneceram essencialmente inalteradas. A AUC e C_{max} de dabigatrana aumentaram respectivamente em cerca de 60% e 50%. A dose deve ser reduzida para 150 mg ao dia nos pacientes que administram etexilato de dabigatrana e amiodarona concomitantemente.

- *atorvastatina*: quando se co-administrou etexilato de dabigatrana com atorvastatina, a exposição à atorvastatina, metabólitos de atorvastatina e à dabigatrana permaneceram inalterados, indicando ausência de interação.

- *diclofenaco*: quando se co-administrou etexilato de dabigatrana com diclofenaco, a farmacocinética de ambas as drogas permaneceu inalterada, indicando ausência de interação entre as mesmas. A administração concomitante de AINEs por curto prazo para analgesia peri-operatória não se associou com aumento do risco de sangramento. A experiência é limitada com relação à segurança de etexilato de dabigatrana quando associado ao tratamento prolongado ou regular com AINEs, assim recomenda-se observação quanto a sinais de sangramento (consultar Precauções e Advertências).

- *digoxina*: quando se administrou concomitantemente etexilato de dabigatrana e digoxina, não se observou qualquer interação farmacocinética.

- *pantoprazol*: quando se administrou concomitantemente etexilato de dabigatrana e pantoprazol, foi observada uma diminuição na AUC de concentração x tempo de aproximadamente 30%. Quando se administrou concomitantemente pantoprazol e outros inibidores da bomba de prótons com etexilato de dabigatrana em estudos clínicos, não se observaram efeitos sobre o sangramento ou eficácia.

- *ranitidina*: a administração de ranitidina juntamente com etexilato de dabigatrana não teve qualquer efeito relevante na extensão da absorção de dabigatrana.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

No total 10.596 pacientes foram tratados em 5 estudos controlados de prevenção de TEV, tendo tomado no mínimo uma dose da medicação. Destes, 5.674 foram tratados com 150 ou 220 mg de etexilato de dabigatrana ao dia, enquanto 522 receberam doses menores que 150 mg ao dia e 1168 receberam doses superiores a 220 mg ao dia.

As reações adversas que podem ser atribuídas à dabigatrana com razoável certeza, e que

ocorreram com frequência similar com enoxaparina, são sangramento ou sinais de sangramento, como por exemplo, anemia e secreção em ferida. A definição de eventos importantes de sangramento (EIS) seguiram os critérios do ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) e as diretrizes do EMEA. De acordo com o sistema de código MedDRA, os eventos de sangramento estão distribuídos ao longo de várias Classes de Sistema Corpóreo (SOC), portanto, uma descrição resumida dos sangramentos (importante e qualquer) é dada na tabela 1 abaixo.

Apesar da rara frequência nos estudos clínicos, sangramentos importantes ou graves podem ocorrer, e independentemente da sua localização, podem levar à incapacitação, risco de vida ou mesmo desfecho fatal.

A Tabela 1 a seguir apresenta os números (%) de pacientes que apresentaram eventos de sangramento no período de tratamento dos estudos de prevenção de TEV, de acordo com a dose.

Tabela 1: Sangramentos discriminados pelo procedimento de randomização, gravidade e dose utilizada de etexilato de dabigatrana e enoxaparina.

Estudos clínicos com randomização pré -operatória			
	150 mg N (%)	220 mg N (%)	Enoxaparina 40 mg N (%)
Dados agrupados dos estudos BISTRO II, RE-MODEL, RE-NOVATE (1160.19, 1160.25 e 1160.48)			
Tratados	1866 (100.0)	1825 (100.0)	2240 (100.0)
Sangramento importante	24 (1.3)	33 (1.8)	35 (1.6)
Qualquer sangramento	258 (13.8)	251 (13.8)	290 (12.9)
Estudos centrais europeus em joelho e quadril – RE-MODEL e RE-NOVATE (1160.25, 1160.48)			
Tratados	1866 (100.0)	1825 (100.0)	1848 (100.0)
Sangramento importante	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Qualquer sangramento	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)
Estudos clínicos com randomização pós –operatória			
	150 mg N (%)	220 mg N (%)	Enoxaparina 60 mg N (%)
Dados agrupados dos estudos RE-MOBILIZE e do estudo central japonês em joelho (1160.24 e 1160.50)			
Tratados	997 (100.0)	986 (100.0)	868 (100.0)
Sangramento importante	5 (0.5)	8 (0.8)	12 (1.4)
Qualquer sangramento	85 (8.5)	88 (8.9)	84 (9.7)
Estudo RE-MOBILIZE (1160.24)			
Tratados	871 (100.0)	857 (100.0)	868 (100.0)
Sangramento importante	5 (0.6)	5 (0.6)	12 (1.4)
Qualquer sangramento	72 (8.3)	74 (8.6)	84 (9.7)
Estudo central japonês em joelho (1160.50)			
	150 mg N (%)	220 mg N (%)	Placebo N (%)
Tratados	126 (100.0)	129 (100.0)	124 (100.0)
Sangramento importante	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (0.8)
Qualquer sangramento	13 (10.3)	14 (10.9)	10 (8.1)

As taxas gerais de sangramento foram similares entre os grupos tratados e sem diferença significativa.

As reações adversas, classificadas por Classe de Sistema Corpóreo (SOC), relatadas por quaisquer grupos de tratamento de todos os estudos controlados de prevenção de TEV, são

apresentadas na lista abaixo.

Reações adversas incomuns (> 1:1000 < 1:100)

Distúrbios do sistema hematológico e linfático: anemia

Distúrbios vasculares: hematoma, lesão hemorrágica

Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastinal: epistaxe

Distúrbios Gastrointestinais: hemorragias gastrointestinal, retal e hemorroidária

Distúrbios hepatobiliares: função hepática anormal

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: hemorragia (hematoma) de pele

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo: hemartrose

Distúrbios renal e urinário: hematúria

Distúrbios gerais e condições do local de administração: secreção sanguinolenta

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: secreção em ferida, hematoma pós-procedimento, hemorragia pós-procedimento, anemia pós-operatória, hematoma traumático, secreção pós-procedimento

Procedimentos clínicos e cirúrgicos: drenagem de ferida

Reações adversas raras (> 1:10000 < 1:1000)

Distúrbios do sistema hematológico e linfático: trombocitopenia

Distúrbios vasculares: hemorragia

Distúrbios hepatobiliares: função hepática anormal

Distúrbios gerais e condições do local de administração: hemorragia no local da injeção, hemorragia no local do cateter

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: hemorragia no local da incisão

Procedimentos clínicos e cirúrgicos: drenagem pós-procedimento

As incidências das reações adversas observadas com o etexilato de dabigatrana ocorreram na mesma extensão da enoxaparina.

Somente para a concentração de 150 mg: as frequências de reações adversas medicamentosas apresentadas são de todos os pacientes e não só de pacientes com insuficiência renal.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

SUPERDOSE

Não existe um antídoto para o etexilato de dabigatrana ou dabigatrana. Doses de etexilato de dabigatrana superiores às recomendadas expõem o paciente a maior risco de sangramento. Na eventualidade de complicações hemorrágicas, o tratamento deve ser descontinuado e a origem do sangramento investigada. Visto que a dabigatrana é excretada predominantemente por via renal, deve ser mantida diurese adequada. Deve ser considerado o início de tratamento adequado, isto é, hemostasia cirúrgica ou transfusão de plasma fresco congelado.

A dabigatrana pode ser dialisada; nos estudos clínicos não há experiência clínica que demonstre a utilidade desta abordagem.

ARMAZENAGEM

Manter o medicamento em temperatura ambiente (15°C a 30 °C). Armazenar na embalagem original para proteger da umidade.

DIZERES LEGAIS

MS-1.0367.0160

Farmacêutica responsável: Laura M. S. Ramos – CRF/SP – 6870

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Esta bula é atualizada continuamente. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach an der Riss – Alemanha

Embalado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Ingelheim am Rhein – Alemanha

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.
Rod. Regis Bittencourt (BR116), km 286
Itapecerica da Serra – SP
CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10
SAC ☎ 0800-7016633

Venda sob prescrição médica

CCDS 0266-01 20081017

C08-01