



PRADAXA®

Boehringer Ingelheim

cápsulas

75 mg

110 mg

150 mg



APRESENTAÇÕES

PRADAXA 75 mg: embalagens com 10 e 30 cápsulas

PRADAXA 110 mg e 150 mg: embalagens com 10, 30 e 60 cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

PRADAXA 75 mg: cada cápsula contém 75 mg de etexilato de dabigatran, correspondentes a 86,48 mg de mesilato de etexilato de dabigatran

PRADAXA 110 mg: cada cápsula contém 110 mg de etexilato de dabigatran, correspondentes a 126,83 mg de mesilato de etexilato de dabigatran

PRADAXA 150 mg: cada cápsula contém 150 mg de etexilato de dabigatran, correspondentes a 172,95 mg de mesilato de etexilato de dabigatran

Excipientes: ácido tartárico, acácia, hipromelose, dimeticona, talco, híprolose, carragenina, cloreto de potássio, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo, corante indigotina, hipromelose, água purificada.

1. INDICAÇÕES

PRADAXA é indicado para:

- prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte.
- prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial.
- tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) agudas e prevenção de óbito relacionado em pacientes que foram tratados com anticoagulante parenteral por 5-10 dias
- prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) recorrentes e óbito relacionado em pacientes que foram tratados previamente

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos em prevenção primária TEV após cirurgia de artroplastia de grande porte

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

No estudo RE-MODEL¹ (artroplastia do joelho) o tratamento foi feito por 6-10 dias e no estudo RE-NOVATE² (artroplastia de quadril) por 28-35 dias. Foram tratados no total 2.076 pacientes (joelho) e 3.494 (quadril) respectivamente.

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

Semelhantemente, TEV totais, inclusive assintomáticos, e mortalidade por todas as causas constituíram o desfecho para o estudo em quadril (RE-NOVATE). Novamente o etexilato de dabigatran em ambas as doses 1x/dia foi estatisticamente não inferior à enoxaparina 40 mg ao dia.

Além disso, em um terceiro estudo randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego (RE-MOBILIZE)³, pacientes submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia total do joelho receberam 75 mg ou 110 mg de etexilato de dabigatran

6-12 horas após a cirurgia, seguidos de 150 mg e 220 mg 1x/dia. A duração do tratamento foi de 12 a 15 dias. No total, 2.615 pacientes foram randomizados e 2.596 foram tratados. A dose do comparador enoxaparina foi de 30 mg 2x/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, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou pacientes japoneses, aos quais foram administrados 110 mg, 150 mg e 220 mg de etexilate 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 etexilate de dabigatrana e um perfil de sangramento relacionado ao placebo.

Nos estudos RE-MODEL e RE-NOVATE, 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 conforme a randomização, antes e depois da cirurgia.

Os dados para o desfecho de TEV grave e mortalidade relacionada a TEV e sangramentos considerados graves são apresentados na Tabela 1. TEV foi definido como a incidência composta de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Tabela 1: Análise de TEV e mortalidade relacionada à TEV durante o período de tratamento nos estudos RE-MODEL e RE-NOVATE em cirurgia ortopédica

Estudo	etexilate de dabigatrana 220 mg	etexilate de dabigatrana 150 mg	enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (quadril)*			
N	909	888	917
Incidências (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Diferença nos riscos vs. enoxaparina (%)	-0,8	0,4	
IC 95%	-2,5, 0,8	-1,5, 2,2	
Risco relativo vs. enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95%	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (joelho)*			
N	506	527	511
Incidências (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Diferença nos riscos vs. enoxaparina (%)	-1,0	0,3	
IC 95%	-3,1, 1,2	-2,0, 2,6	
Risco relativo vs. enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95%	0,36, 1,47	0,58, 2,01	
RE-MOBILIZE (joelho)**			enoxaparina 60 mg
N	618	656	668
Incidências (%)	21 (3,4)	20 (3,0)	15 (2,2)
Diferença nos riscos vs. enoxaparina (%)	1,2	0,8	
IC 95%	(-0,7, 3,0)	(-0,9, 2,5)	
Risco relativo vs. enoxaparina	1,51	1,36	
IC 95%	(0,79, 2,91)	(0,70, 2,63)	
Estudo japonês (joelho)**			Placebo
N	102	113	104
Incidências (%)	0	2 (1,8)	6 (5,8)
Diferença nos riscos vs. placebo (%)	-5,8	-4,0	
IC 95%	(-10,3, -1,3)	(-9,1, 1,1)	

* estudos com randomização pré-operatória; ** estudos com randomização pós-operatória

Estudos clínicos em prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial

As evidências clínicas da eficácia de etexilato de dabigatrana são provenientes do estudo RE-LY (avaliação randomizada de terapia anticoagulante em longo prazo)⁴ que foi um estudo clínico multicêntrico e multinacional, randomizado em grupos paralelos de duas doses em regime cego de etexilato de dabigatrana (110 mg 2x/dia e 150 mg 2x/dia) em comparação com a administração de varfarina em regime aberto a pacientes com fibrilação atrial com risco moderado a alto de AVC ou embolia sistêmica. O objetivo primário deste estudo foi determinar se dabigatrana seria não inferior a varfarina na redução da ocorrência do desfecho composto, AVC e eventos embólicos sistêmicos (EES).

No estudo RE-LY, foram randomizados 18.113 pacientes com idade média de 71,5 anos e pontuação no CHADS₂ médio de 2,1. A população tinha proporções aproximadamente iguais de pacientes com pontuação no CHADS₂ 1, 2 e ≥ 3. A população de pacientes era de 64% de homens, 70% caucasianos e 16% asiáticos. O estudo RE-LY teve um período médio de tratamento de 20 meses com etexilato de dabigatrana administrado como dose fixa sem monitoramento da coagulação. Além de fibrilação atrial (FA) não valvar documentada, sendo FA persistente ou paroxística, os pacientes teriam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para AVC:

- Ocorrência prévia de AVC, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica
- Fração de ejeção ventricular esquerda <40%
- Insuficiência cardíaca sintomática ≥ Classe 2 da NYHA
- Idade ≥75 anos
- Idade ≥65 anos associada a: diabetes *mellitus*, doença arterial coronária ou hipertensão

As doenças concomitantes dos pacientes neste estudo incluíam hipertensão em 79%, diabetes em 23%, e doença arterial coronária em 28%; 50% da população de pacientes era virgem ao tratamento com antagonistas de vitamina K, definido como exposição durante a vida por menos de 2 meses, sendo que 32% da população jamais havia sido exposta a antagonistas de vitamina K. Para os pacientes randomizados para varfarina, o tempo dentro da faixa terapêutica (RNI 2,0 a 3,0) no estudo teve mediana de 67%. As medicações concomitantes incluíram ácido acetilsalicílico (25% dos pacientes usaram por pelo menos 50% do tempo do estudo), clopidogrel (3,6%), AAS + clopidogrel (2%), AINEs (6,3%), beta-bloqueadores (63,4%), diuréticos (53,9%), estatinas (46,4%), inibidores da ECA (44,6%), bloqueadores de receptores de angiotensina (26,1%), hipoglicemiantes orais (17,5%), insulina (5,2%), digoxina (29,4%), amiodarona (11,3%), diltiazem (8,9%), verapamil (5,4%), e inibidores de bomba de prótons (17,8%).

Para o desfecho primário, AVC e embolia sistêmica, não foram identificados subgrupos (isto é, idade, peso, gênero, função renal, etnia, etc.) com risco relativo diferente comparado com a varfarina.

Este estudo demonstrou que etexilato de dabigatrana na dose de 110 mg 2x/dia é não inferior à varfarina na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial, com diminuição do risco de hemorragia intracraniana e sangramento de qualquer tipo. A dose mais alta, de 150 mg 2x/dia, reduziu de forma significativa o risco de AVC isquêmico e hemorrágico, óbito vascular, hemorragia intracraniana e sangramento de qualquer tipo comparado com a varfarina. A dose menor de dabigatrana teve um risco significativamente menor de sangramento grave comparado com a varfarina.

A Figura 1 e as Tabelas de 2 a 6 abaixo apresentam detalhadamente os principais resultados.

Tabela 2: Análise da primeira ocorrência de AVC ou EES (desfecho primário) durante o período do estudo RE-LY (grupo randomizado)

	etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia	etexilato de dabigatrana 110 mg 2x/dia	varfarina
Pacientes randomizados			
AVC e/ou EES	6.076	6.015	6.022
Incidências (%)			
Risco relativo vs. varfarina (IC95%)	135 (1,12) 0,65 (0,52; 0,81)	183 (1,54) 0,89 (0,73; 1,09)	203 (1,72)
Valor de p para superioridade	p=0,0001	p=0,2721	

% se refere à taxa anual de eventos

Figura 1 -Curva de Kaplan-Meier de probabilidade ao longo do tempo até o primeiro AVC ou embolia sistêmica

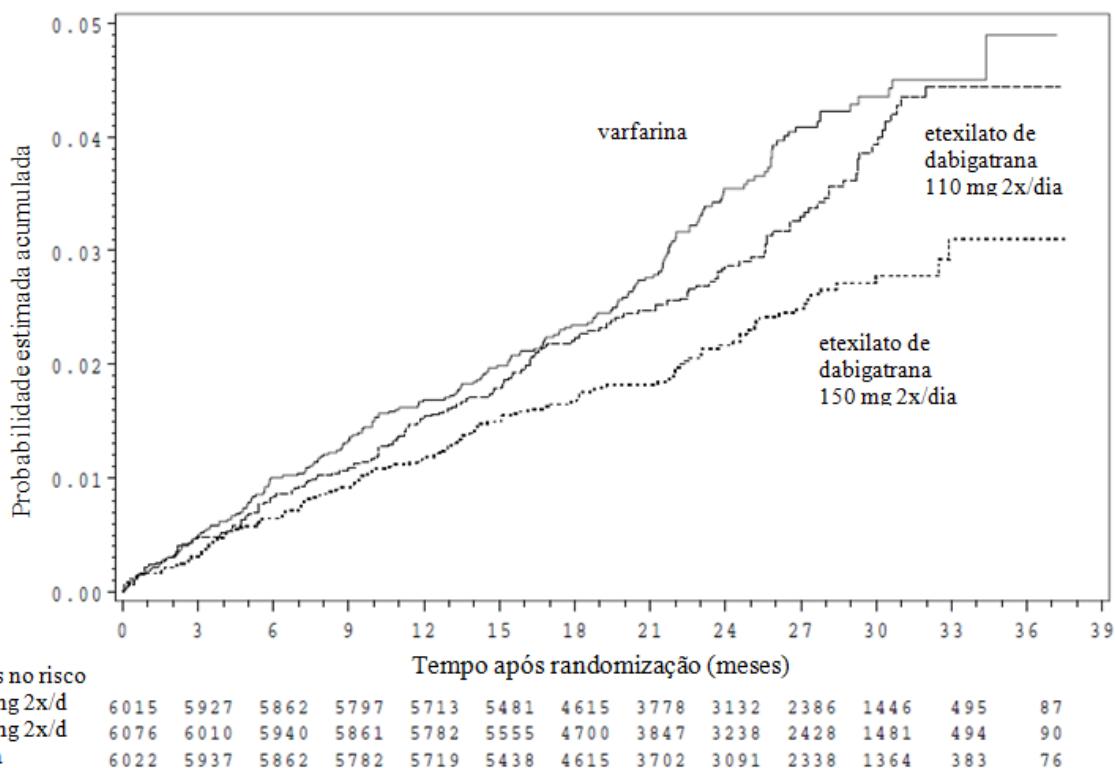


Tabela 3: Análise da primeira ocorrência de AVCs isquêmicos ou hemorrágicos durante o período do estudo RE-LY (grupo randomizado)

	etexilate de dabigatran 150 mg 2x/dia	etexilate de dabigatran 110 mg 2x/dia	varfarina
Pacientes randomizados	6.076	6.015	6.022
AVC			
Incidências (%)	123 (1,02)	171 (1,44)	187 (1,59)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,64 (0,51; 0,81)	0,91 (0,74; 1,12)	
Valor de p	0,0001	0,3553	
EES			
Incidências (%)	13 (0,11)	15 (0,13)	21 (0,18)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,61 (0,30; 1,21)	0,71 (0,37; 1,38)	
Valor de p	0,1582	0,3099	
AVC isquêmico			
Incidências (%)	104 (0,86)	152 (1,28)	134 (1,14)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,76 (0,59; 0,98)	1,13 (0,89; 1,42)	
Valor de p	0,0351	0,3138	
AVC hemorrágico			
Incidências (%)	12 (0,10)	14 (0,12)	45 (0,38)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,26 (0,14; 0,49)	0,31 (0,17; 0,56)	
Valor de p	<0,0001	<0,0001	

% se refere à taxa anual de eventos



**Boehringer
Ingelheim**

PRADAXA PROFISSIONAL

Tabela 4: Análise da sobrevida cardiovascular por todas as causas durante o período do estudo RE-LY (grupo randomizado)

	etexilato de dabigatran 150 mg 2x/dia	etexilato de dabigatran 110 mg 2x/dia	varfarina
Pacientes randomizados	6.076	6.015	6.022
Mortalidade por todas as causas			
Incidências (%)	438 (3,64)	446 (3,75)	487 (4,13)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,88 (0,77; 1,00)	0,91 (0,80; 1,03)	
Valor de p	0,0517	0,1308	
Mortalidade vascular			
Incidências (%)	274 (2,28)	289 (2,43)	317 (2,69)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,85 (0,72; 0,99)	0,90 (0,77; 1,06)	
Valor de p	0,0430	0,2081	

% se refere à taxa anual de eventos

O benefício clínico líquido medido pelo desfecho clínico não ponderado composto de AVC, embolia sistêmica, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, óbitos vasculares e sangramentos graves foi avaliado, e é apresentado como parte da Tabela 5. As taxas anuais de eventos para os grupos com etexilato de dabigatran foram mais baixas do que as do grupo com a varfarina. A redução do risco para este desfecho composto foi de 8% e 10% respectivamente para as doses de etexilato de dabigatran 110 mg e 150 mg duas vezes ao dia. Outros componentes avaliados incluíram todas as hospitalizações que ocorreram de forma significativamente menos frequente com etexilato de dabigatran 110 mg duas vezes ao dia do que com varfarina (redução do risco de 7%; IC 95%: 0,87; 0,99; p=0,021).

Tabela 5: Outras medidas avaliadas

	etexilato de dabigatran 150 mg 2x/dia	etexilato de dabigatran 110 mg 2x/dia	varfarina
Pacientes randomizados	6.076	6.015	6.022
AVC/EES/ óbito			
Incidências (%)	520 (4,32)	577 (4,85)	613 (5,20)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,83(0,74; 0,93)	0,93 (0,83; 1,04)	
Valor de p	0,0015	0,2206	
AVC/EES/EP/IM/óbito/sangramento grave (benefício clínico líquido)			
Incidências (%)	850 (7,06)	863 (7,25)	925 (7,84)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	0,90(0,82; 0,99)	0,92 (0,84; 1,01)	
Valor de p	0,0287	0,0849	
Embolia pulmonar			
Incidências (%)	18 (0,15)	14 (0,12)	12 (0,10)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	1,41 (0,71; 3,06)	1,16 (0,54; 2,51)	
Valor de p	0,2980	0,7076	
Infarto do miocárdio			
Incidências (%)	97 (0,81)	98 (0,82)	75 (0,64)
Risco Relativo vs. varfarina (IC 95%)	1,27 (0,94; 1,71)	1,29 (0,96; 1,75)	
Valor de p	0,1240	0,0929	

Tabela 6: Testes de função hepática

No estudo RE-LY, as potenciais anormalidades nos testes de função hepática (TFH) ocorreram com uma incidência comparável ou menor em pacientes tratados com etexilato de dabigatran vs. varfarina

	etexilato de dabigatran 150 mg 2x/dia N (%)	etexilato de dabigatran 110 mg 2x/dia N (%)	varfarina N (%)
Total de pacientes tratados	6059 (100,0)	5983 (100,0)	5998 (100,0)
ALT ou AST >3x LSN	106 (1,7)	118 (2,0)	125 (2,1)
ALT ou AST >5x LSN	45 (0,7)	36 (0,6)	50 (0,8)
ALT ou AST >3x LSN + bilirrubina >2x LSN	14 (0,2)	11 (0,2)	21 (0,4)

A extensão do estudo RE-LY (estudo RELY-ABLE) forneceu informações adicionais de segurança para uma grande coorte de pacientes que continuaram com a mesma dose de etexilato de dabigatran que foi estabelecida no estudo RE-LY. Os pacientes foram elegíveis para o estudo RELY-ABLE se não tivessem descontinuado definitivamente a medicação do estudo no momento da visita final do estudo RE-LY. Os pacientes randomizados continuaram a receber a mesma dose duplo-cega de etexilato de dabigatran do estudo RE-LY por até 43 meses de acompanhamento (acompanhamento médio total RE-LY + RELY-ABLE de 4,5 anos). Foram incluídos 5.897

pacientes, representando 49% dos pacientes originalmente randomizados para receber o etexilato de dabigatran no estudo RE-LY e 86% dos pacientes elegíveis para o estudo RELY-ABLE. Durante os 2,5 anos adicionais de tratamento no estudo RELY-ABLE, com uma exposição máxima de mais de 6 anos (total RELY+ RELY-ABLE), o perfil de segurança em longo prazo do etexilato de dabigatran para ambas as doses testadas foi confirmado. Não foram observados novos achados de segurança. As taxas de eventos, incluindo sangramento grave ou outros eventos de sangramento, foram consistentes com aquelas observadas no estudo RE-LY.

Em um estudo exploratório, a eficácia de duas estratégias para o gerenciamento de sintomas gastrointestinais foram testadas: administrar PRADAXA dentro de 30 minutos após uma refeição e adicionar pantoprazol 40 mg diariamente. Um total de n = 1.067 pacientes utilizando PRADAXA entraram no estudo; 117 pacientes desenvolveram sintomas gastrointestinais e foram randomizados para um dos dois tratamentos. Ambas as estratégias de manejo (administrar PRADAXA após as refeições e adicionar pantoprazol 40mg diariamente) forneceram um completo alívio dos sintomas gastrointestinais primários em mais de 55% dos pacientes (PRADAXA após a refeição: 55,9%; pantoprazol: 67,2%).

Com uma estratégia única, adicionar pantoprazol 40mg diariamente, obteve - se uma completa resolução dos sintomas em 67,2% dos pacientes após 4 semanas de tratamento, enquanto administrar PRADAXA após uma refeição resultou em 55,9% dos pacientes com completa resolução dos sintomas. Após uma semana de tratamento, a completa resolução dos sintomas foi alcançada em 51,7% dos pacientes com pantoprazol vs. 39% dos pacientes com Pradaxa administrado após uma refeição. Pacientes que não tiveram completa resposta para a estratégia inicial após 4 semanas receberam adicionalmente a estratégia alternativa (ou seja, estratégias combinadas) por mais 4 semanas . Foi reportada eficácia completa ou parcial após 4 semanas das estratégias combinadas (8 semanas, tratamento total) por 12 dos 14 (85,7%) pacientes que administraram PRADAXA após a refeição na primeira parte do ensaio e 12 dos 15 (80%) pacientes que administraram pantoprazol na primeira parte do ensaio⁸.

Em última análise, 92 (78,6%) pacientes (79 com eficácia completa e 13 com eficácia parcial) tiveram resultados positivos usando as 2 estratégias de gerenciamento de sintomas gastrointestinais, 45 no grupo usando Pradaxa após a refeição (39 eficácia completa + 6 eficácia parcial) e 47 no grupo administrando pantoprazol (40 eficácia completa + 7 com eficácia parcial).

Estudos clínicos em prevenção de tromboembolismo em pacientes com prótese de valvas cardíacas

Um estudo de fase II avaliou etexilato de dabigatran e varfarina em um total de 252 pacientes após cirurgia recente de substituição de valva cardíaca mecânica (isto é, durante o período de internação) e em pacientes que foram submetidos à colocação de prótese de valva cardíaca mecânica há mais de três meses. Foi observado neste estudo um desequilíbrio com desvantagem para o etexilato de dabigatran em relação aos eventos tromboembólicos e sangramento total (principalmente menores). Em pacientes no pós-operatório recente, sangramento grave manifestou-se predominantemente como derrame pericárdico hemorrágico, especificamente em pacientes que iniciaram precocemente o etexilato de dabigatran (ou seja, no dia 3) após a cirurgia de substituição da valva cardíaca.

Estudos clínicos no tratamento de TVP e/ou EP agudas e prevenção de óbito relacionado

Evidências clínicas de dois estudos replicados, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos (RE-COVER e RE-COVER II)⁵ demonstraram que o etexilato de dabigatran é eficaz e seguro no tratamento de TVP e/ou EP. Estes estudos compararam etexilato de dabigatran (150 mg 2x/dia) com varfarina (RNI alvo 2,0-3,0) em pacientes com TVP aguda e/ou EP e o objetivo primário foi determinar a não inferioridade da dabigatran à varfarina na redução da ocorrência do desfecho primário, uma composição de TVP recorrente sintomática e/ou EP e óbitos relacionados dentro do período de tratamento agudo de 6 meses.

No agrupamento dos estudos RE-COVER e RE-COVER-II, um total de 5.153 pacientes foram randomizados e 5.107 foram tratados; os índices de eventos no início do estudo foram TVP - 68,5%, EP - 22,2%, EP e TVP - 9,1%. Os fatores de risco mais frequentes foram: história de TVP e/ou EP - 21,5%, cirurgia/trauma -18,1%, insuficiência venosa -17,6% e imobilização prolongada -14,6%. Características basais dos pacientes: idade média 54,8 anos, sexo masculino 59,5%, caucasianos 86,1%, asiáticos 11,8%, negros 2,1%. As comorbidades foram: hipertensão 35,5%, diabetes mellitus 9,0%, doença coronária 6,8% e úlcera gástrica ou duodenal 4,1%.

A duração do tratamento com dose fixa de dabigatran foi de 174 dias, sem monitorização da coagulação. Para os pacientes randomizados para a varfarina, o tempo médio na faixa terapêutica (RNI 2,0 a 3,0) foi de 60,6%. Medicações concomitantes incluíram vasodilatadores 28,5%, agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina 24,7%, hipolipemiantes 19,1%, beta-bloqueadores 14,8%, bloqueadores dos canais de cálcio 9,7%, AINEs 21,7%,

ácido acetilsalicílico 9,2%, antiagregantes plaquetários 0,7% e inibidores P-gp 2,0% (verapamil 1,2% e amiodarona 0,4%).

Os dois estudos RE-COVER e RE-COVER II em pacientes com TVP e/ou EP agudas tratados inicialmente por pelo menos 5 dias com terapia parenteral demonstraram que o tratamento com etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia foi não inferior à varfarina (valores de p para não inferioridade: RE-COVER $p<0,0001$; RE-COVER II $p=0,0002$). Eventos hemorrágicos (grave, grave/clinicamente relevante e qualquer sangramento) foram significativamente menores nos pacientes que receberam etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia em comparação à varfarina.

Figura 2 - Tempo até o primeiro TEV declarado/primeiro óbito relacionado ao TEV, até o fim do período pós-tratamento para RE-COVER e RE-COVER II agrupados

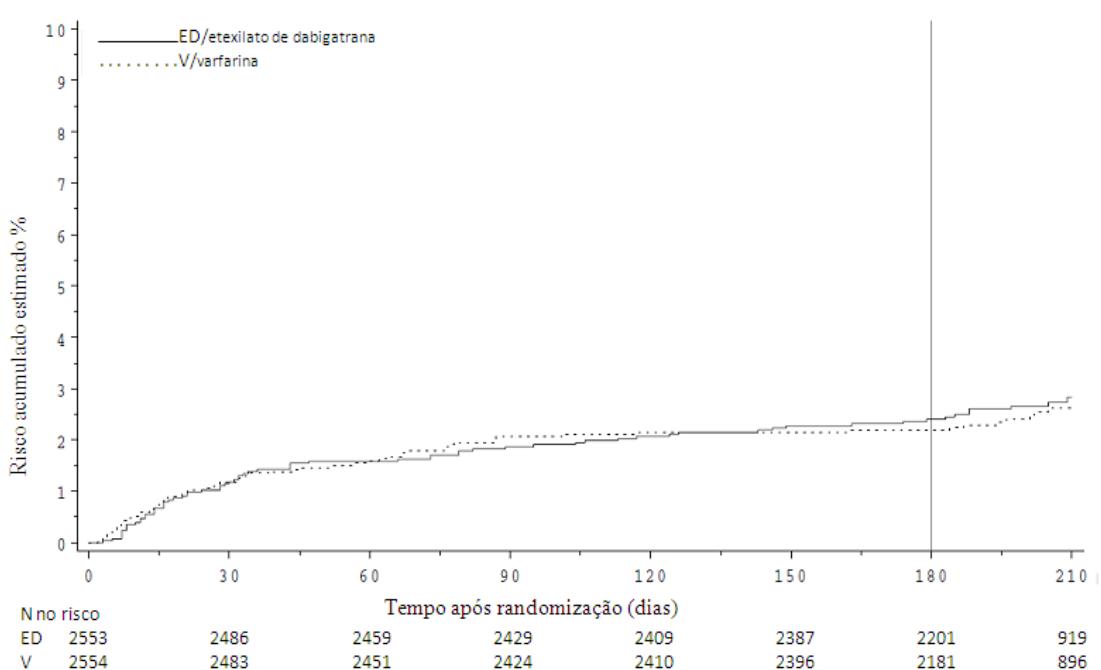


Tabela 7: Análise dos desfechos de eficácia primário e secundário (TEV é uma composição de TVP e/ou EP) até o final do período pós-tratamento para os estudos agrupados RE-COVER e RE-COVER II

	Etexilato de dabigatrana 150 mg	Varfarina
RE-COVER/RE-COVER II agrupados		
Pacientes, n (%)	2.553 (100,0)	2.554 (100,0)
TEV sintomática recorrente e óbito por TEV	68 (2,7)	62 (2,4)
Risco relativo vs. varfarina	1,09	
IC 95%	(0,77, 1,54)	
Desfechos de eficácia secundários		
TEV sintomática recorrente e óbito por todas as causas	109 (4,3)	104 (4,1)
IC 95%	3,52, 5,13	3,34, 4,91
TVP sintomática	45 (1,8)	39 (1,5)
IC 95%	1,29, 2,35	1,09, 2,08
EP sintomática	27 (1,1)	26 (1,0)
IC 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Óbitos por TEV	4 (0,2)	3 (0,1)
IC 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Óbitos por todas as causas	51 (2,0)	52 (2,0)
IC 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Estudos clínicos na prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbito relacionado

Evidências clínicas de dois estudos randomizados, duplos-cegos, de grupos paralelos em pacientes previamente tratados com anticoagulante, demonstraram que etexilato de dabigatrana é um tratamento eficaz e seguro para TVP e/ou EP recorrentes. O estudo RE-MEDY controlado com varfarina, incluiu pacientes já tratados por 3 a 12 meses que necessitavam continuação do tratamento anticoagulante; o estudo RE-SONATE controlado por placebo, incluiu pacientes já tratados por 6 a 18 meses com inibidores da vitamina K.

O objetivo do estudo RE-MEDY foi comparar a eficácia e segurança de etexilato de dabigatrana oral (150 mg 2x/dia) com a varfarina (RNI alvo 2,0-3,0) no tratamento de longo prazo de TVP e/ou EP sintomáticos e prevenção da recorrência. Um total de 2.866 pacientes foram randomizados e 2.856 foram tratados. O índice de eventos no início do estudo foram: TVP - 65,1%, EP - 23,1%, EP e TVP - 11,7%.

Características basais dos pacientes: idade média 54,6 anos, 61,0% do sexo masculino, 90,1% caucasianos, 7,9% asiáticos, 2,0% negros. Co-morbidades, como hipertensão 38,6%, diabetes mellitus 9,0%, doença arterial coronariana 7,2% e úlcera gástrica ou duodenal 3,8%. Medicações concomitantes: agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, 27,9%, vasodilatadores 26,7%, hipolipemiantes 20,6%, AINEs 18,3%, betabloqueadores 16,3%, bloqueadores dos canais de cálcio 11,1%, ácido acetilsalicílico 7,7%, inibidores P-gp 2,7% (verapamil 1,2% e 0,7% amiodarona), antiagregantes plaquetários 0,9%.

A duração do tratamento com exilato de dabigatrana variou de 6 a 36 meses (mediana - 534,0 dias). Para os pacientes randomizados para a varfarina, o tempo médio na faixa terapêutica (RNI 2,0-3,0) foi de 64,9%.

O estudo RE-MEDY demonstrou que o tratamento com etexilato de dabigatrana 150 mg 2x/dia foi não inferior à varfarina ($p=0,0135$ para não inferioridade). Eventos hemorrágicos (grave/clinicamente relevante; qualquer sangramento) foram significativamente menores nos pacientes que receberam etexilato de dabigatrana em comparação à varfarina.

Tal como nos estudos RE-COVER/RE-COVER II agrupados, o uso concomitante de inibidores P-gp no estudo RE-MEDY foi relatado por alguns pacientes (2,7%), sendo verapamil (1,2%) e amiodarona (0,7%) os mais frequentes. Nos estudos agrupados de tratamento de TEV agudo, o uso concomitante de inibidores P-gp foi relatado por alguns pacientes (2,0%) sendo verapamil (1,2% do total) e amiodarona (0,4% do total) os mais frequentes.

A tabela 11 mostra detalhes dos principais resultados do estudo RE-MEDY.

Figura 3- Tempo até o primeiro TEV declarado/primeiro óbito relacionado ao TEV, até o fim do período de tratamento planejado para o estudo RE-MEDY

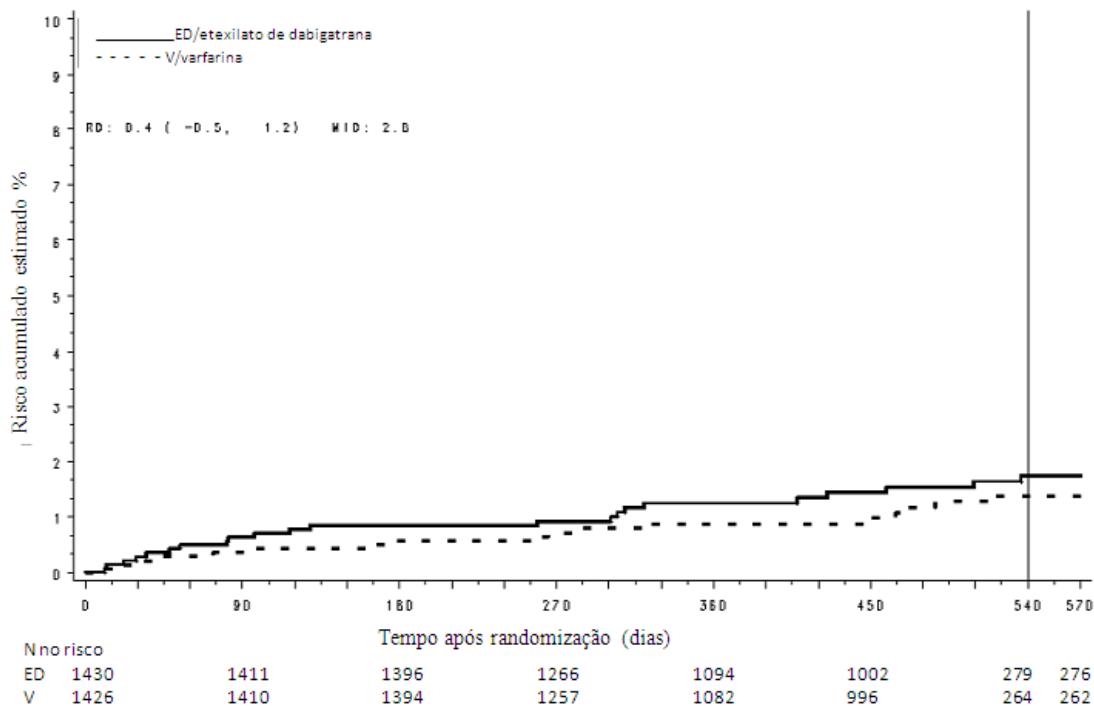


Tabela 8 - Análise dos desfechos de eficácia primário e secundário (TEV é uma composição de TVP e/ou EP) até o final do período de tratamento planejado para o estudo RE-MEDY

	Etexilato de dabigatran 150 mg	Varfarina
RE-MEDY		
Pacientes, n (%)	1.430 (100,0)	1.426 (100,0)
TEV sintomática recorrente e óbito por TEV	26 (1,8)	18 (1,3)
Risco relativo vs. varfarina	1,44	
IC 95%	0,78, 2,64	
Valor-p- (não inferioridade)	0,0135	
Pacientes com eventos aos 18 meses	22	17
Risco acumulado aos 18 meses (%)	1,7	1,4
Diferença nos riscos vs. varfarina (%)	0,4	
IC 95%	-0,5, 1,2	
Valor-p- (não inferioridade)	<0,0001	
Desfechos secundários de eficácia		
TEV sintomática recorrente e óbito por todas as causas	42 (2,9)	36 (2,5)
IC 95%	2,12, 3,95	1,77, 3,48
TVP sintomático	17 (1,2)	13 (0,9)
IC 95%	0,69, 1,90	0,49, 1,55
EP sintomática	10 (0,7)	5 (0,4)
IC 95%	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Óbitos por TEV	1 (0,1)	1 (0,1)
IC 95%	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Óbitos por todas as causas	17 (1,2)	19 (1,3)
IC 95%	0,69, 1,90	0,80, 2,07

O objetivo do estudo RE-SONATE foi avaliar a superioridade do etexilato de dabigatran versus placebo na prevenção de TVP e/ou EP sintomático recorrente em pacientes que já haviam completado 6 a 18 meses de tratamento com antagonistas de vitamina K. Planejou-se tratamento com etexilato de dabigatran 150 mg 2x/dia por 6 meses, sem necessidade de monitoramento.

Índice de eventos no início do estudo: TVP 64,5%, EP 27,8%, EP e TVP 7,7%. No total 1.353 pacientes foram randomizados e 1.343 foram tratados. Características basais dos pacientes: idade média 55,8 anos, sexo masculino 55,5%, caucasianos 89,0%, asiáticos 9,3%, negros 1,7%. Co-morbidades incluíam hipertensão 38,8%, diabetes mellitus 8,0%, doença arterial coronariana 6,0% e úlcera gástrica ou duodenal 4,5%. Medicações concomitantes: agentes que atuam no sistema renina-angiotensina 28,7%, vasodilatadores 19,4%, hipolipemiantes 17,9%, betabloqueadores 18,5%, bloqueadores dos canais de cálcio 8,9%, AINEs 12,1%, ácido acetilsalicílico 8,3%, antiagregantes plaquetários 0,7% e inibidores P-gp 1,7% (1,0% de verapamil e 0,3% de amiodarona).

O estudo RE-SONATE demonstrou que o etexilato de dabigatran foi superior ao placebo na prevenção dos eventos de TVP/EP sintomáticos recorrentes, incluindo óbitos inexplicáveis, com uma redução de risco de 92% durante o período de tratamento ($p<0,0001$). Todas as análises secundárias e sensibilidade do desfecho primário e todos os desfechos secundários demonstraram superioridade do etexilato de dabigatran em relação ao placebo. As taxas de evento hemorrágico grave e a combinação de eventos hemorrágicos grave/clinicamente relevante foram significativamente maiores em pacientes que receberam o etexilato de dabigatran em comparação com aqueles que receberam placebo.

Após a conclusão do tratamento houve uma fase observacional de seguimento por 12 meses. Após a descontinuação da medicação do estudo, o efeito foi mantido até o final do seguimento, indicando que o efeito do tratamento inicial com etexilato de dabigatran foi sustentado. Não foi observado efeito rebote. No final da fase de seguimento, os eventos de TEV nos pacientes tratados com etexilato de dabigatran foram de 6,9% contra 10,7% no grupo placebo (risco relativo 0,61 (0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Figura 4 - Tempo até o primeiro de TEV declarado e primeiro óbito relacionado ao TEV, até o fim do período planejado de tratamento para o estudo RE-SONATE

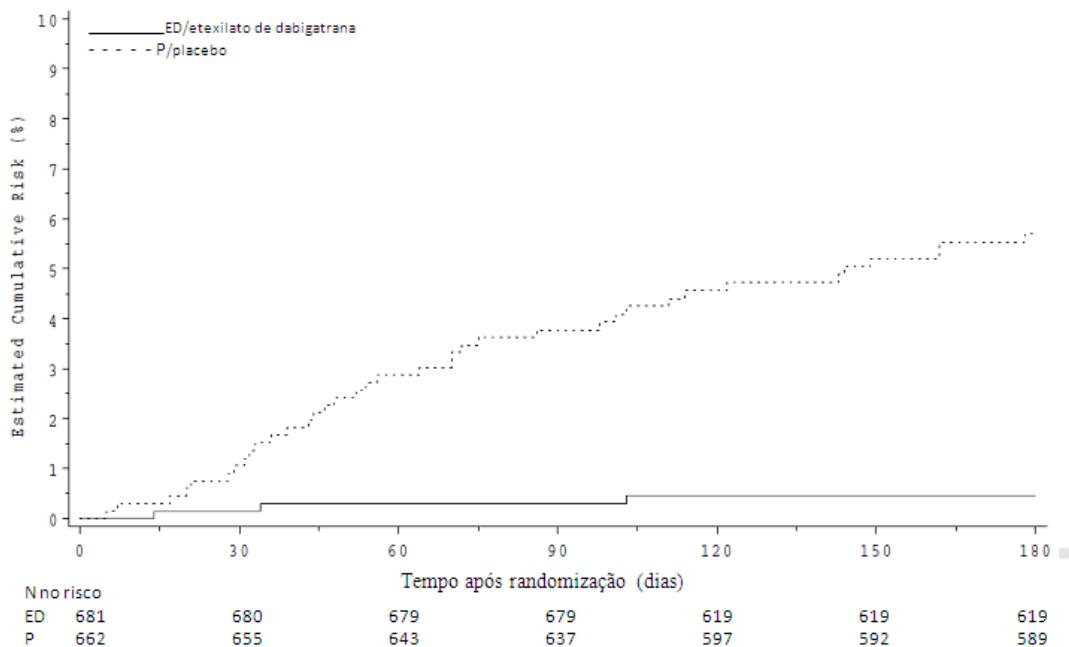


Tabela 9 - Análise dos desfechos de eficácia primário e secundário (TEV é uma composição de TVP e/ou EP) até o final do período pós-tratamento planejado para o estudo RE-SONATE

	Etexilate de dabigatran 150 mg	Placebo
RE-SONATE		
Pacientes, n (%)	681 (100,0)	662 (100,0)
TEV sintomática recorrente e óbito relacionado	3 (0,4) 0,08 0,02, 0,25 <0,0001	37 (5,6) 3,97, 7,62
Risco relativo		
IC 95%		
Valor-p		
Desfechos de eficácia secundários		
TEV sintomática recorrente e óbito por todas as causas	3 (0,4)	37 (5,6)
IC 95%	0,09, 1,28	3,97, 7,62
TVP sintomático	2 (0,3)	23 (3,5)
IC 95%	0,04, 1,06	2,21, 5,17
EP sintomática	1 (0,1)	14 (2,1)
IC 95%	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Óbitos por TEV	0 (0)	0 (0)
IC 95%	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Óbitos inexplicáveis	0 (0)	2 (0,3)
IC 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Óbitos por todas as causas	0 (0)	2 (0,3)
IC 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Outras medidas avaliadas: infarto do miocárdio ocorreu em uma baixa frequência em todos os quatro estudos de TEV para todos os grupos de tratamento. Óbito cardíaco ocorreu em um paciente no grupo de tratamento com varfarina.



Nos três estudos controlados por medicação ativa relatou-se uma taxa de infarto do miocárdio de 0,5% nos pacientes que receberam etexilate de dabigatran (e de 0,1% naqueles que receberam varfarina). No estudo RE-SONATE, que comparou etexilate de dabigatran com placebo, houve um evento de infarto do miocárdio em cada grupo de tratamento, resultando em taxas iguais nos dois grupos.

Testes de função hepática nos estudos controlados por medicação ativa RE-COVER, RE-COVER II e RE-MEDY: houve uma incidência comparável ou menor de potenciais anormalidades nos testes de função hepática nos pacientes tratados com etexilate de dabigatran do que quando tratados com varfarina. Já no estudo RE-SONATE, não houve diferença significativa entre os dois grupos.

1. Christiansen AV, Schindler T, Hantel S, Stangier J. A phase III, randomised, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of two different dose regimens of orally administered dabigatran etexilate capsules [150 or 220 mg once daily starting with a half dose (i.e. 75 or 110 mg) on the day of surgery] compared to subcutaneous enoxaparin 40 mg once daily for 8 ± 2 days, in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total knee replacement surgery RE-MODEL (Thromboembolism prevention after knee surgery).
2. Hettiarachchi R, Schindler T, Hantel S, Stangier J. A phase III randomised, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of two different dose regimens of orally administered dabigatran etexilate capsules [150 or 220 mg once daily starting with half dose (i.e. 75 or 110 mg) on the day of surgery] compared to subcutaneous enoxaparin 40 mg once daily for 28-35 days, in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total hip replacement surgery. RE-NOVATE (Extended thromboembolism prevention after hip surgery).
3. Clements M, Hantel S. A Phase III, randomized, parallel-group, double-blind, active controlled study to investigate the efficacy and safety of two different dose regimens (75 mg Day 1 followed by 150 mg Day 2-completion, and 110 mg Day 1 followed by 220 mg Day 2-completion) of dabigatran etexilate administered orally (capsules), compared to enoxaparin 30 mg twice a day subcutaneous for 12-15 days in prevention of venous thromboembolism in patients with primary elective total knee replacement surgery -RE-MOBILIZE.
4. Reilly P, Wang S, Varrone J, Yamamura N. Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy (RE LY®) comparing the efficacy and safety of two blinded doses of dabigatran etexilate with open label warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: prospective, multi-centre, parallel-group, non-inferiority trial (RE-LY STUDY).
5. Eibert S, Sauce C, Baanstra D, Yamamura N, Lemke U, Schulman S. A phase III, randomised, double blind, parallel-group study of the efficacy and safety of oral dabigatran etexilate (150 mg bid) compared to warfarin (INR 2.0-3.0) for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism.
6. Christiansen AV, Kurz C, Le MF. A phase III randomised, double blind, parallel-group study of the efficacy and safety of oral dabigatran etexilate (150 mg bid) compared to warfarin (INR 2.0-3.0) for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism, following initial treatment for at least 5 days with a parenteral anticoagulant approved for this indication. RE-COVER II.
7. Kvammie AM, Lemke U, Koeppen M, Kurz C, Liu D. A phase III, randomised, multicenter, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral dabigatran etexilate (150 mg bid) compared to warfarin (INR 2.0-3.0) for the secondary prevention of venous thromboembolism. RE-MEDY.
8. Baanstra D, Frampton H, Peter N. Twice-daily oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in the long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism in patients with symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism.
9. Jacqueline W, Lisa RL, PharmD, Naitee T, PhD. A prospective, open label study evaluating the efficacy of two management strategies (pantoprazole 40 mg q.a.m. and taking Pradaxa® with food [within 30 minutes after a meal]) on gastrointestinal symptoms (GIS) in patients newly on treatment with Pradaxa® 150 mg b.i.d., 110 mg, or 75 mg b.i.d. for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

Visto que a trombina (protease serina) possibilita a conversão de fibrinogênio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição previne o desenvolvimento do trombo. A dabigatran também inibe a trombina livre, trombina ligada à fibrina e a agregação de plaquetas induzida por trombina.

Estudos em animais in vivo e ex vivo demonstraram a eficácia antitrombótica e a atividade anticoagulante da dabigatran após administração intravenosa e do etexilate de dabigatran após administração oral em vários modelos de trombose em animais.

Existe uma estreita correlação entre as concentrações plasmáticas de dabigatran e o grau do efeito anticoagulante. A dabigatran prolonga o TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada), ECT (tempo de coagulação de ecarina) e TT (tempo de trombina).

Farmacocinética

Após administração oral de etexilate de dabigatran em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético da dabigatran no plasma se caracteriza por um rápido aumento das concentrações plasmáticas com um pico de

PRADAXA PROFISSIONAL

concentração ($C_{\text{máx}}$) obtido entre 0,5 e 2,0 horas após a administração. A $C_{\text{máx}}$ e a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) foram proporcionais à dose. Após obtenção da $C_{\text{máx}}$, as concentrações plasmáticas da dabigatran mostraram um declínio bi-exponencial com uma meia-vida terminal de aproximadamente 11 horas em idosos saudáveis. Após doses múltiplas, foi observada uma meia-vida terminal de cerca de 12-14 horas. A meia-vida foi independente da dose. Entretanto, a meia-vida é prolongada quando há comprometimento da função renal, como mostrado na tabela abaixo.

Meia-vida de dabigatran em indivíduos saudáveis e em indivíduos com comprometimento da função renal

Clearance de creatinina (CLcr) [mL/min]	Média geométrica (gCV%; faixa) da meia-vida [h]
>80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
>50-≤80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
>30-≤50	18,4 (18,5%; 13,3-23,0)
≤30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

A biodisponibilidade absoluta da dabigatran após administração oral de etexilato de dabigatran como cápsulas de hipromelose foi de aproximadamente 6,5%.

Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do etexilato de dabigatran, porém retardam o tempo do pico de concentração plasmática em até 2 horas.

A biodisponibilidade oral pode aumentar em 1,4 vezes (+37%) em relação à formulação de referência (em cápsulas) quando os microgrânulos são ingeridos sem a cápsula de hipromelose. Assim, a integridade da cápsula de hipromelose deve ser sempre preservada no uso clínico para evitar um aumento não intencional da biodisponibilidade de etexilato de dabigatran. Portanto, os pacientes devem ser aconselhados a não abrir as cápsulas e ingerir os microgrânulos isoladamente (por exemplo, dispersos sobre alimentos ou bebidas).

Um estudo que avaliou a absorção pós-operatória do etexilato de dabigatran 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 ao longo do 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 implicam em uma proporção de pacientes que terá retardo na absorção independente da formulação da droga. Embora este estudo não tenha previsto se o retardo na absorção persiste nas doses subsequentes, foi demonstrado em um estudo posterior que o retardo na absorção em geral só ocorre no dia da cirurgia. Nos dias subsequentes, a absorção da dabigatran é rápida com pico de concentração plasmática obtido 2 horas após a administração.

O metabolismo e a excreção da dabigatran foram estudados após administração intravenosa única de dabigatran radiomarcada em voluntários saudáveis do sexo masculino. Após uma administração intravenosa, a radioatividade derivada da dabigatran 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.

O etexilato de dabigatran e a dabigatran não são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e não têm efeitos de inibição ou indução in vitro nas enzimas humanas do citocromo P450. Isto foi confirmado por estudos in vivo em voluntários saudáveis, que não tiveram qualquer interação entre tratamento com etexilato de dabigatran e atorvastatina ou diclofenaco (vide Interações Medicamentosas).

Após administração oral, o etexilato de dabigatran no plasma é rápida e completamente convertido na forma ativa dabigatran. A reação metabólica predominante é a clivagem da pró-droga etexilato de dabigatran no princípio ativo dabigatran por hidrolise catalisada por esterase. A dabigatran 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 dabigatran no plasma. Traços de outros metabólitos são detectados somente com testes analíticos altamente sensíveis. A dabigatran 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 dabigatran às proteínas plasmáticas independente da concentração. O volume de distribuição da dabigatran de 60-70 litros excedeu o volume da água corpórea total, indicando moderada distribuição tecidual da dabigatran.

Populações especiais

Insuficiência renal: a exposição (AUC) à dabigatranapós administração oral de etexilate de dabigatran em um estudo de Fase I foi aproximadamente 3 vezes maior em voluntários com insuficiência renal moderada (CLcr 30-50 mL/min) do que naqueles sem insuficiência renal.

Em um pequeno número de voluntários com insuficiência renal grave (CLcr 10-30 mL/min) a exposição (AUC) à dabigatranapós administração oral de etexilate de dabigatran foi aproximadamente 6 vezes maior e a meia-vida aproximadamente 2 vezes mais longa do que a observada em uma população sem insuficiência renal.

O clearance da dabigatranapós administração oral de etexilate de dabigatran por hemodiálise foi investigado em pacientes com comprometimento renal em estágio final sem fibrilação atrial. A diálise foi conduzida por 4 horas, com fluxo de dialisado de 700 mL/min e fluxo sanguíneo de 200 mL/min ou 350-390 mL/min, o que resultou na remoção de 50% da concentração de dabigatranalivre e 60% da dabigatranatotal, considerando que a quantidade removida de fármaco é proporcional ao fluxo sanguíneo. A atividade anticoagulante da dabigatranadiminuiu com o decréscimo das concentrações plasmáticas e a relação farmacocinética/farmacodinâmica não foi afetada pelo procedimento.

O clearance de creatinina médio no estudo RE-LY foi de 68,4 mL/min e quase metade dos pacientes (45,8%) apresentava clearance entre >50 e <80 mL/min. As concentrações plasmáticas nos pacientes com comprometimento renal moderado (CLcr 30-50 mL/min) antes e após administração de dabigatranaforam, respectivamente, em média 2,29 vezes e 1,81 vezes maiores em comparação aos pacientes sem comprometimento renal (CLcr ≥80 mL/min).

O clearance de creatinina médio no estudo RE-COVER foi 100,43 mL/min. 21,7% dos pacientes tiveram insuficiência renal leve (CLcr > 50 - <80 mL/min) e 4,5% dos pacientes tiveram insuficiência renal moderada (CLcr 30-50 mL/min). Pacientes com insuficiência renal leve e moderada tiveram em média aumento de 1,7 vezes e 3,4 vezes de dabigatranae em estado de equilíbrio, através das concentrações comparadas com pacientes com CLcr >80 mL/min. Valores similares para CLcr foram encontrados no RE-COVERII.

Idosos: estudos farmacocinéticos específicos em estudos de fase I conduzidos com idosos mostraram um aumento de 1,4 a 1,6 vezes (+40 a 60%) na AUC e mais de 1,25 vezes (+25%) na Cmax em comparação com os jovens. A AUC_τ-ss e Cmax em idosos dos sexos masculino e feminino (acima de 65 anos de idade) foram de aproximadamente 1,9 vezes e 1,6 vezes respectivamente maiores para mulheres idosas em comparação a mulheres jovens, e 2,2 e 2,0 vezes maiores para homens idosos em comparação a homens jovens entre 18-40 anos de idade. O aumento observado na exposição à dabigatranacorrelacionou-se com a redução do clearance de creatinina relacionado ao envelhecimento. No estudo RE-LY confirmou-se o efeito da idade na exposição à dabigatranacom concentração de vale cerca de 1,3 vezes (+31%) maior em pacientes ≥75 anos e cerca de 22% menor em pacientes <65 anos, em comparação aos pacientes com idade entre 65 e 75 anos.

Insuficiência hepática: não foi observada qualquer alteração na exposição à dabigatranacom 12 indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) em um estudo de Fase I em comparação com 12 controles. Pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (classificação de Child-Pugh B e C) ou doença hepática com previsão de um impacto na sobrevida ou com níveis elevados de enzimas hepáticas ≥2 vezes o limite superior do normal (LSN) foram excluídos dos estudos clínicos em prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte.

Pacientes com doença hepática ativa, incluindo, mas não limitado a, elevação persistente das enzimas hepáticas ≥2 vezes o limite superior do normal (LSN) ou com hepatite A, B ou C, foram excluídos dos estudos clínicos em prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução da mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial.

Peso corporal: as concentrações plasmáticas de vale de dabigatranaforam cerca de 20% mais baixas em pacientes com peso corporal >100 kg em comparação aos com peso entre 50-110 kg. A maioria (80,8%) dos pacientes estava na faixa de peso corporal entre 50 kg e 100 kg, sem detecção de qualquer diferença evidente. Os dados disponíveis para pacientes com ≤50 kg são limitados.

Sexo: a exposição à droga nos estudos de prevenção primária de TEV foi cerca de 1,4 a 1,5 vezes maior (+40% a 50%) em pacientes do sexo feminino. Em pacientes do sexo feminino com fibrilação atrial, ocorreram concentrações de vale em média 1,3 vezes maiores (+30%). Este achado não tem relevância clínica.

Origem étnica: foi estudada a farmacocinética da dabigatran em voluntários caucasianos e japoneses após doses orais únicas e múltiplas. A origem étnica não afeta a farmacocinética da dabigatran de forma clinicamente relevante. Os dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes negros são limitados, mas não sugerem diferenças clínicas relevantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade conhecida à dabigatran ou ao etexilate de dabigatran ou a algum dos excipientes do produto
- Insuficiência renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$), pois não há dados que apoiam o uso nestes pacientes
- Manifestações hemorrágicas, pacientes com diâseses hemorrágicas, ou pacientes com comprometimento espontâneo ou farmacológico da hemostasia
- Lesão de órgãos em risco de sangramento clinicamente significativo, inclusive acidente vascular cerebral hemorrágico nos últimos 6 meses
- Tratamento concomitante com cetoconazol sistêmico
- Pacientes com próteses de valvas cardíacas

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco hemorrágico: assim como com todos os anticoagulantes, PRADAXA deve ser utilizado com cautela em condições que aumentam o risco de sangramento. O sangramento pode ocorrer em qualquer local durante o tratamento com PRADAXA. Uma queda inexplicável da hemoglobina e/ou do hematócrito ou da pressão arterial deve levar à pesquisa de um local de sangramento.

O tratamento com PRADAXA não requer monitorização da anticoagulação; têm sido relatados aumentos falsopositivos no teste de RNI, portanto não é confiável e não deve ser realizado nestes pacientes.

Há testes de atividade anticoagulante, como TT, ECT e TTPa, para detectar atividade excessiva da dabigatran. Os testes de TT e ECT podem ser avaliados, mas se não estiverem disponíveis, o teste TTPa fornece uma estimativa da atividade anticoagulante da dabigatran. Nos pacientes do estudo RE-LY, com fibrilação atrial tratados com 150 mg duas vezes ao dia, valores 2-3 vezes maiores que a faixa normal do TTPa foram associados a maior risco de sangramento.

• Função renal: pacientes com declínio da função renal, inclusive relacionado à idade, estão mais expostos à dabigatran; PRADAXA é contraindicado em insuficiência renal grave e pacientes que desenvolverem insuficiência renal aguda devem descontinuar o tratamento.

Fatores como função renal diminuída ($\text{CLcr} 30-50 \text{ mL/min}$), idade ≥ 75 anos, ou coadministração com potente inibidor de glicoproteína-P (P-gp) estão associados com aumento dos níveis plasmáticos de dabigatran. A presença de um ou mais destes fatores pode aumentar o risco de sangramento.

A função renal deve ser avaliada pelo cálculo do clearance de creatinina (CLcr) antes do início do tratamento com PRADAXA para excluir pacientes com comprometimento renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$).

Enquanto o paciente estiver em tratamento, a função renal deve ser avaliada nos quadros clínicos que possam diminuir ou deteriorar a função renal (como hipovolemia, desidratação, certos tratamentos concomitantes, entre outros). Os pacientes usando PRADAXA especificamente para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular e com comprometimento renal moderado ($\text{CLcr} 30-50 \text{ mL/min}$) devem ter a função renal avaliada pelo menos uma vez ano ou mais, conforme a necessidade clínica.

• Uso de agentes fibrinolíticos no tratamento de AVC isquêmico agudo: pode ser considerado se o paciente apresentar TT, ECT ou TTPa que não excedam o limite superior da normalidade (LSN) conforme faixa de referência local.

Em situações nas quais houver um maior risco hemorrágico (por exemplo, biópsia recente ou traumatismo importante, endocardite bacteriana), em geral, é necessária observação estrita em busca de sinais de sangramento ou anemia.

- Antiplaquetários e AINEs: no uso para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular, a coadministração de antiplaquetários (inclusive AAS e clopidogrel) e AINEs aumentam o risco de sangramento. Recomendam-se medidas apropriadas em caso de suspeita de sangramento, como teste de sangue oculto nas fezes ou monitorização dos níveis de hemoglobina.

Cirurgias e intervenções: pacientes em uso de PRADAXA submetidos à cirurgia ou procedimentos invasivos têm maior risco de sangramento. Portanto, intervenções cirúrgicas podem exigir a interrupção temporária do uso de PRADAXA.

Fase pré-operatória: devido ao maior risco de sangramento, o tratamento com PRADAXA pode ser interrompido temporariamente antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos, se possível, pelo menos 24 horas antes de tais procedimentos. Em pacientes com maior risco de sangramento ou cirurgias de grande porte em que a hemostasia completa pode ser necessária, considerar interromper o uso de PRADAXA 2-4 dias antes da cirurgia. A depuração de dabigatran em pacientes com insuficiência renal pode levar mais tempo, o que deve ser considerado antes de qualquer procedimento:

Função renal (CLcr- mL/min)	t _{1/2} estimado (h)	Interromper PRADAXA antes de cirurgia eletiva	
		Alto risco de sangramento ou cirurgia de grande porte	Risco padrão
≥80	~ 13*	2 dias antes	24 h antes
≥50 e <80	~ 15*	2-3 dias antes	1-2 dias antes
≥30 e <50	~ 18*	4 dias antes	2-3 dias antes (>48 h)

*para mais detalhes vide farmacocinética

PRADAXA é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (CLcr <30 mL/min), mas caso isto ocorra, o uso de PRADAXA deve ser interrompido pelo menos 5 dias antes de uma cirurgia de grande porte.

Caso seja necessária uma intervenção aguda, PRADAXA deve ser temporariamente descontinuado. A cirurgia/intervenção deve ser adiada, se possível, até pelo menos 12 horas após a última dose. Caso a cirurgia não possa ser adiada, pode haver um maior risco de sangramento, que deve ser ponderado em relação à urgência da intervenção (para cardioversão vide Posologia).

Anestesia raquidiana/anestesia epidural/punção lombar: procedimentos como anestesia raquidiana podem necessitar de função hemostática completa. O risco de hematoma raquidiano ou epidural pode estar aumentado em casos de punção traumática ou repetida ou pelo uso prolongado de cateteres epidurais. Após a remoção de um cateter, deve-se esperar um intervalo de pelo menos 1 hora antes da administração da primeira dose de PRADAXA. Estes pacientes demandam observação frequente com relação a sinais e sintomas neurológicos de hematoma raquidiano ou epidural.

Período após o procedimento: retomar o tratamento após obtenção de hemostasia completa.

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

Idosos: há um aumento da exposição à droga nos pacientes com declínio da função renal relacionado à idade. Vide Posologia em insuficiência renal.

Crianças:

- No uso para prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte e para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial: PRADAXA não foi investigado em pacientes abaixo dos 18 anos de idade, não sendo recomendado para tratamento em crianças.
- No uso para tratamento de TVP e/ou EP e prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbitos relacionados: PRADAXA está sendo estudado em pacientes abaixo de 18 anos de idade, porém a eficácia e segurança em crianças ainda não foi estabelecida e seu uso não é recomendado.

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Não há disponibilidade de dados em gestantes expostas. O risco potencial para humanos é desconhecido. Mulheres com potencial reprodutivo devem evitar a gravidez durante o tratamento, ou em caso de estarem grávidas, não devem ser tratadas com PRADAXA a menos que o benefício esperado supere os riscos. Não há dados clínicos disponíveis referentes à fertilidade e estudos não clínicos em reprodução não demonstraram qualquer efeito adverso na fertilidade ou desenvolvimento pós-natal dos neonatos.

PRADAXA está classificado na categoria de risco C na gravidez.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de PRADAXA com tratamentos que agem na hemostasia ou coagulação, inclusive com antagonistas da vitamina K, pode aumentar acentuadamente o risco de sangramento.

O etexilato de dabigatrana e a dabigatrana não são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e não têm efeitos de inibição ou indução in vitro nas enzimas humanas do citocromo P450. Portanto, não se espera interações medicamentosas nesse sentido.

Especificamente em pacientes com 75 anos ou mais, o risco de sangramento, incluindo gastrintestinal, aumenta com o uso concomitante de antiplaquetários ou inibidores potentes da P-gp.

Inibidores de plaquetas:

• **ácido acetilsalicílico (AAS):** o efeito da administração concomitante no risco de sangramento foi estudado em pacientes com fibrilação atrial em um estudo de Fase II no qual foi aplicada administração randomizada de AAS. Com base em análise de regressão logística, a coadministração de AAS e 150 mg de etexilato de dabigatrana duas vezes ao dia pode aumentar o risco de qualquer sangramento de 12% para 18% e 24% respectivamente com AAS 81 mg e 325 mg. A partir dos dados obtidos no estudo de Fase III RE-LY, observou-se que a coadministração de AAS ou clopidogrel com etexilato de dabigatrana nas doses de 110 ou 150 mg duas vezes ao dia pode aumentar o risco de sangramento grave. A elevação na taxa de eventos de sangramento na coadministração com AAS ou clopidogrel foi, entretanto, também observada com a varfarina.

• **antinflamatórios não esteroidais (AINEs):** administrados em curto prazo para analgesia peri-operatória demonstraram não estar associados com o aumento do risco de sangramento quando administrados em conjunto com PRADAXA. Há evidências limitadas com relação ao uso regular de AINEs com meias-vidas inferiores a 12 horas durante o tratamento com PRADAXA, e isto não sugere qualquer risco adicional de sangramento. No estudo RE-LY, em pacientes utilizando PRADAXA ou varfarina para prevenção de AVC, o risco de sangramento aumentou em todos os grupos.

• **clopidogrel:** em um estudo de Fase I em voluntários jovens e saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante de etexilato de dabigatrana e clopidogrel não resultou em qualquer prolongamento adicional dos tempos de sangramento capilar em comparação à monoterapia com clopidogrel. Além disto, a AUC_{T-ss} e a Cmax,ss de dabigatrana e as medidas de coagulação para o efeito de dabigatrana, TTPa, ECT ou TT (anti FIIa), ou a inibição da agregação plaquetária como medida do efeito de clopidogrel, permaneceram essencialmente inalterados na comparação entre o tratamento combinado e as respectivas monoterapias. Com uma dose de ataque de 300 ou 600 mg de clopidogrel, a AUC_{T-ss} e a Cmax-ss de dabigatrana aumentou em cerca de 1,3-1,4 vezes (+30 a 40%); vide item referente ao AAS acima.

• **antiplaquetários ou outros anticoagulantes:** o uso concomitante pode aumentar o risco de sangramento.

O uso concomitante de PRADAXA com os tratamentos a seguir não foi estudado e pode aumentar o risco de sangramento: heparinas não fracionadas (exceto nas doses necessárias para manter a permeabilidade de cateter venoso central ou arterial) e derivados da heparina, heparinas de baixo peso molecular, fondaparinux, desirudina, agentes trombolíticos, antagonistas do receptor GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextrano, sulfimpirazona, rivaroxabana, prasugrel, antagonistas da vitamina K e os inibidores de P-gp, itraconazol, tacrolimo, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir e saquinavir.

O uso concomitante com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS, por exemplo, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina) ou de serotonina-norepinefrina (ISRSN, por exemplo, venlafaxina,

duloxetina) também aumentou o risco de sangramento em todos os grupos do estudo RE-LY.

Como estudos de interação in vitro não demonstraram indução ou inibição do citocromo P450, não se esperam interações medicamentosas relacionadas com uso de etexilato de dabigatrana e dabigatrana e:

- atorvastatina (substrato da CYP3A4): a exposição à atorvastatina, metabólitos de atorvastatina e de dabigatrana permaneceram inalteradas, indicando ausência de interação.
- diclofenaco (substrato da CYP2C9): a farmacocinética de ambas as drogas permaneceu inalterada, indicando ausência de interação entre as mesmas.

Interações com inibidores/indutores de P-gp: o pró-fármaco etexilato de dabigatrana, porém não dabigatrana, é um substrato do transportador de efluxo glicoproteína P (P-gp). Assim, tem sido investigada a co-medicação com inibidores do transportador P-gp e seus indutores:

Inibidores da P-gp: espera-se que o uso concomitante de inibidores de P-gp aumente as concentrações plasmáticas da dabigatrana:

- **amiodarona:** em uso concomitante de dose única oral de 600 mg, a extensão e taxa de absorção de amiodarona e seu metabólito ativo DEA permaneceram essencialmente inalteradas. A AUC (exposição) e Cmax de dabigatrana aumentaram respectivamente em cerca de 1,6 e 1,5 vezes (+60% e 50%). Nos pacientes do estudo RE-LY não se observaram alterações importantes nas concentrações de vale da dabigatrana (não aumentaram mais do que 14% e não se observou aumento no risco de sangramento).
- **verapamil:** quando PRADAXA (150 mg) foi administrado com verapamil oral, a $C_{\text{máx}}$ e AUC da dabigatrana foram aumentadas, mas a magnitude desta alteração difere dependendo do momento da administração e da formulação da verapamil. Nos pacientes do estudo RE-LY não se observaram alterações importantes nas concentrações de vale da dabigatrana (não aumentaram mais do que 21% e não se observou aumento no risco de sangramento). A maior elevação da exposição à dabigatrana foi observada com a primeira dose de uma formulação de liberação imediata de verapamil administrada uma hora antes da ingestão do etexilato de dabigatrana (aumento de Cmax em cerca de 2,8 vezes (+180%) e AUC em cerca de 2,5 vezes(+150%)). O efeito foi progressivamente diminuído com a administração de uma formulação de liberação prolongada (aumento de Cmax em cerca de 1,9 vezes (+90%) e AUC em cerca de 1,7 vezes(+70%)) ou administração de doses múltiplas de verapamil (aumento de Cmax em cerca de 1,6 vezes (+60%) e AUC em cerca de 1,5 vezes (+50%)). Isto pode ser explicado pela indução da P-gp no intestino com o uso crônico de verapamil. Não houve interação significativa observada quando verapamil foi administrado 2 horas após o etexilato de dabigatrana (aumento da Cmax em cerca de 10% e AUC em cerca de 20%), o que é explicado pela completa absorção da dabigatrana após 2 horas (vide item Posologia). Não há dados disponíveis para a aplicação parenteral de verapamil; com base no mecanismo de interação, não se espera nenhuma interação significativa.
- **quinidina:** foi administrada em uma dose de 200 mg a cada duas horas até uma dose total de 1000 mg. O etexilato de dabigatrana foi administrado duas vezes ao dia por 3 dias consecutivos, no terceiro dia, com ou sem quinidina. A $AUC_{\tau-\text{ss}}$ e $C_{\text{máx},\text{ss}}$ de dabigatrana aumentou em média 1,5 vezes (+53% e 56% respectivamente) com uso concomitante de quinidina.
- **claritromicina:** nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante para a segurança foi observada quando se coadministrou 500 mg de claritromicina duas vezes ao dia (aumento da Cmax em cerca de 15% e AUC em cerca de 19% em voluntários saudáveis).
- **cetoconazol sistêmico:** aumentou os valores de $AUC_{0-\infty}$ total e Cmax de dabigatrana respectivamente em cerca de 2,4 vezes (+138% e 135%), após dose única de 400 mg, e em cerca de 2,5 vezes (+153% e 149%), respectivamente, após doses múltiplas de cetoconazol 400 mg ao dia. O tempo até o pico, meia-vida terminal e tempo médio de residência não foram afetados pelo cetoconazol.
- **dronedarona:** os valores $AUC_{0-\infty}$ e Cmax da dabigatrana total aumentaram em aproximadamente 2,4 vezes (+136%) e 2,3 vezes (+125%) após doses múltiplas de dronedarona 400 mg duas vezes ao dia e em aproximadamente 2,1 vezes (+114%) e 1,9 vezes (+87%) após dose única de 400 mg. Já com dose única e múltipla de dronedarona 2 horas após o etexilato de dabigatrana, a $AUC_{0-\infty}$ aumentou 1,3 e 1,6 vezes respectivamente. A meia-vida terminal e o clearance renal da dabigatrana não foram afetados pela dronedarona.
- **ticagrelor:** o uso concomitante aumenta a exposição da dabigatrana e pode apresentar interação farmacodinâmica, que pode resultar em aumento do risco de sangramento. A exposição – AUC e Cmax – da dabigatrana em indivíduos saudáveis aumentou, respectivamente, 1,46 (+46%) e 1,56 vezes (+56%) na presença de ticagrelor no estado de equilíbrio (múltiplas doses de 90 mg duas vezes ao dia) ou 1,73 (+73%) e 1,95 vezes (+95%) quando uma dose de

ataque de 180 mg de ticagrelor foi administrada simultaneamente com uma dose única de 75 mg de etexilato de dabigatrana. A administração concomitante de uma dose de ataque de 180 mg de ticagrelor e 110 mg de etexilato de dabigatrana (no estado de equilíbrio) aumentou a exposição à dabigatrana – $AUC_{t,ss}$ e $C_{max,ss}$ – em 1,49 vezes (+49%) e 1,65 vezes (65%) respectivamente, em comparação à dabigatrana em monoterapia; esse aumento da exposição foi menos pronunciado quando a dose de ataque de 180 mg de ticagrelor foi dada 2 horas após a dabigatrana (1,27 vezes (+27%) para AUC e 1,23 vezes (+23%) para C_{max}). Já a administração concomitante de 90 mg de ticagrelor duas vezes ao dia (dose de manutenção) com 110 mg de etexilato de dabigatrana aumentou a $AUC_{t,ss}$ e $C_{max,ss}$ ajustadas em 1,26 vezes e 1,29 vezes respectivamente, em relação ao etexilato de dabigatrana em monoterapia.

Portanto, não é necessário ajuste da dose de PRADAXA para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução da mortalidade vascular com uso concomitante de amiodarona, verapamil, quinidina, claritromicina e ticagrelor. O uso de cetoconazol sistêmico está contraindicado e o uso de dronedarona não é recomendado por aumentar a exposição da dabigatrana. Para uso em prevenção de tromboembolismo venoso, vide item Posologia.

Substratos de P-gp - digoxina: em um estudo realizado com 24 voluntários saudáveis não foram observadas modificações clinicamente importantes na exposição à digoxina e à dabigatrana. Nem dabigatrana nem o pró-fármaco etexilato de dabigatrana são inibidores clinicamente relevantes de P-gp.

Indutores de P-gp: após 7 dias de tratamento com o potente indutor teste rifampicina 600 mg ao dia, a $AUC_{0-\infty}$ e a C_{max} de dabigatrana tiveram respectivamente redução de 67% e 66% em comparação com o tratamento de referência. O efeito indutor diminuiu, resultando em exposição à dabigatrana próxima à referência por volta do sétimo dia após suspensão do tratamento com rifampicina, porém o uso concomitante deve ser evitado. Não se observou qualquer outro aumento da biodisponibilidade após outros 7 dias. Também é previsto que outros indutores de P-gp, como a erva-de-são-joão (hipérico) ou carbamazepina, reduzam as concentrações plasmáticas de dabigatrana, e devem ser coadministrados com cautela.

Agentes que elevam o pH gástrico: as alterações na exposição à dabigatrana determinadas em análise de farmacocinética populacional causadas por inibidores da bomba de prótons e antiácidos não foram consideradas clinicamente relevantes porque a magnitude dos efeitos foi pequena (diminuição fracionária na biodisponibilidade não significante para antiácidos e 14,6% para inibidores da bomba de prótons). No estudo de Fase III RE-LY, a coadministração com inibidores da bomba de prótons não resultou em níveis de vale mais baixos, e em média, concentrações pós-administração foram apenas ligeiramente reduzidas (-11%). Coerentemente, a coadministração com inibidores da bomba de prótons pareceu não se associar com uma maior incidência de AVC ou EES, especialmente em comparação à varfarina, e, portanto, a diminuição da biodisponibilidade pela coadministração de pantoprazol pareceu não ter relevância clínica.

• **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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) e na embalagem original para proteger da umidade. Não coloque as cápsulas em caixas de comprimidos ou organizadores de comprimidos, a menos que as cápsulas possam ser mantidos na embalagem original. O prazo de validade de PRADAXA é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas de PRADAXA são ovais com uma parte azul clara e outra creme, possui os símbolos BI e R75, ou R110, ou R150 e no interior há grânulos amarelados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PRADAXA pode ser ingerido com ou sem alimentos e com um copo de água para facilitar o trânsito do medicamento até o estômago. Em caso de desenvolvimento de sintomas gastrointestinais, é recomendado administrar PRADAXA com alimentos e/ou com um inibidor da bomba de prótons como o pantoprazol. **Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.**

• **Prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte:** a dose recomendada é de 220 mg (2 cápsulas de 110 mg) uma vez ao dia. Pacientes com comprometimento renal moderado têm maior risco de sangramento e a dose recomendada de PRADAXA é de 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia.

• **Prevenção de TEV após cirurgia de artroplastia total do joelho ou quadril:** o tratamento com PRADAXA deve ser iniciado por via oral dentro de 1 a 4 horas após o término da cirurgia com uma única cápsula de 110 mg e continuar com 2 cápsulas uma vez ao dia, por um total de 10 dias no caso de artroplastia total do joelho, e por 28 a 35 dias no caso de artroplastia total do quadril.

Caso a hemostasia não esteja assegurada, o início do tratamento deve 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: a posologia deve ser reduzida para 150 mg de PRADAXA (2 cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia em pacientes com insuficiência renal moderada (CLcr de 30-50 mL/min).

Idosos: não é necessário ajuste da dose; porém, o comprometimento renal pode ser frequente em idosos >75 anos e em tais casos consultar a posologia para insuficiência renal.

Uso concomitante de PRADAXA com inibidores potentes de P-gp, como amiodarona, quinidina ou verapamil:

a dose de PRADAXA deve ser diminuída para 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia (vide Interações Medicamentosas). Deve-se evitar iniciar o tratamento com verapamil em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte e já tratados com PRADAXA, assim como o início simultâneo de tratamento com os mesmos.

Mudança do tratamento com PRADAXA para anticoagulante parenteral: aguardar 24 horas após a última dose antes de mudar o tratamento.

Esquecimento de dose: continuar com as doses diárias de PRADAXA no mesmo horário no dia seguinte. Não tomar dose duplicada para substituir a dose esquecida.

• **Tratamento de TVP e/ou EP agudas e prevenção de óbito relacionado:** a dose diária recomendada é de 300 mg (1 cápsula de 150 mg 2x/dia) após tratamento com anticoagulante parenteral por pelo menos 5 dias. O tratamento deve continuar por no mínimo 6 meses.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste da dose em pacientes com CLcr >30 mL/min.

Idosos: não é necessário ajuste da dose; porém, o comprometimento renal pode ser frequente em idosos >75 anos e a função renal deve ser avaliada periodicamente.

Uso concomitante de PRADAXA com inibidores potentes de P-gp, como amiodarona, quinidina ou verapamil: não é necessário ajuste da dose.

Pacientes em risco de sangramento: a presença de fatores de risco como idade ≥75 anos, comprometimento renal moderado (CLcr 30-50mL/min) ou sangramento gastrintestinal prévio, podem aumentar o risco de sangramento.

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com apenas 1 fator de risco; nos casos de múltiplos fatores de risco, há dados clínicos limitados e PRADAXA deve ser administrado somente se o benefício esperado for maior que os riscos de sangramento.

Mudança do tratamento com PRADAXA para anticoagulante parenteral: aguardar 12 horas após a última dose antes de mudar o tratamento.

Mudança de antagonistas de vitamina K para PRADAXA: o antagonista da vitamina K deve ser suspenso. PRADAXA pode ser administrado logo que o RNI estiver <2,0.

Mudança de PRADAXA para antagonistas de vitamina K: o momento do início deve ser ajustado com o clearance de creatinina do paciente:

- CLcr ≥50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 3 dias antes de descontinuar PRADAXA

- CLcr ≥30 e <50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 2 dias antes de descontinuar PRADAXA

Esquecimento de dose: a dose esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas após o horário correto; se passar mais que 6 horas, deve-se pular a dose esquecida. Não tomar dose duplicada para compensar a dose esquecida.

• **Prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbito relacionado:** a dose diária recomendada é de 300 mg (1 cápsula de 150 mg 2x/dia). O tratamento deve ser mantido por toda vida dependendo do risco individual do paciente.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste da dose em pacientes com ClCr >30 mL/min.

Idosos: não é necessário ajuste da dose; porém, o comprometimento renal pode ser frequente em idosos >75 anos e a função renal deve ser avaliada periodicamente.

Uso concomitante de PRADAXA com inibidores potentes de P-gp, como amiodarona, quinidina ou verapamil: não é necessário ajuste da dose.

Pacientes em risco de sangramento: a presença de fatores de risco como idade ≥75 anos, comprometimento renal moderado (CLcr 30-50mL/min) ou sangramento gastrintestinal prévio, podem aumentar o risco de sangramento. Não é necessário ajustar a dose para pacientes com apenas 1 fator de risco; nos casos de múltiplos fatores de risco, há dados clínicos limitados e PRADAXA deve ser administrado somente se o benefício esperado for maior que os riscos de sangramento.

Mudança do tratamento com PRADAXA para anticoagulante parenteral: aguardar 12 horas após a última dose antes de mudar o tratamento.

Mudança de antagonistas de vitamina K para PRADAXA: o antagonista da vitamina K deve ser suspenso.

PRADAXA pode ser administrado logo que o RNI estiver <2,0.

Mudança de PRADAXA para antagonistas de vitamina K: o momento do início deve ser ajustado com o clearance de creatinina do paciente:

- CLcr ≥50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 3 dias antes de descontinuar PRADAXA

- CLcr ≥30 e <50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 2 dias antes de descontinuar PRADAXA

Esquecimento de dose: a dose esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas após o horário correto; se passar mais que 6 horas, deve-se pular a dose esquecida. Não tomar dose duplicada para compensar a dose esquecida.

• **Prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução da mortalidade vascular em pacientes com fibrilação**

atrial: a dose diária recomendada de PRADAXA é de 300 mg por via oral (1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia). O tratamento deve ser mantido por toda a vida.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste da dose; porém, o comprometimento renal pode ser frequente em idosos >75 anos (vide informações para pacientes em risco de sangramento -CLcr 30-50 mL/min).

Uso concomitante de PRADAXA com inibidores potentes de P-gp, como amiodarona, quinidina ou verapamil: não é necessário ajuste da dose.

Idosos: pacientes ≥80 anos devem ser tratados com dose diária de 220 mg (1 cápsula de 110 mg duas vezes ao dia).

Pacientes em risco de sangramento: para pacientes com risco potencial aumentado de sangramento, por exemplo, com um ou mais fatores de risco como idade ≥75 anos, comprometimento renal moderado (CLcr 30-50 mL/min), tratamento concomitante com inibidores potentes de P-gp, antiplaquetários ou com sangramento gastrintestinal prévio, fica a critério médico reduzir a dose diária para 220 mg (1 cápsula de 110 mg duas vezes ao dia).

Mudança do tratamento com PRADAXA para anticoagulante parenteral: aguardar 12 horas após a última dose antes de mudar o tratamento.

Mudança de antagonistas de vitamina K para PRADAXA: o antagonista da vitamina K deve ser suspenso.

PRADAXA pode ser administrado logo que o RNI estiver <2,0.

Mudança de PRADAXA para antagonistas de vitamina K: o momento do início deve ser ajustado com o clearance de creatinina do paciente:

- CLcr ≥50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 3 dias antes de descontinuar PRADAXA

- CLcr ≥30 e <50 mL/min: iniciar o antagonista de vitamina K 2 dias antes de descontinuar PRADAXA

Cardioversão: os pacientes podem continuar com PRADAXA durante a cardioversão.

Esquecimento de dose: a dose esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas após o horário correto; se passar mais que 6 horas, deve-se pular a dose esquecida. Não tomar dose duplicada para compensar a dose esquecida.

Considerar ainda as seguintes orientações para qualquer indicação:

Peso: não é necessário ajuste da dose.

Mudança de anticoagulantes parenterais para tratamento com PRADAXA: PRADAXA deve ser administrado 0-2 horas antes do horário em que a próxima dose do tratamento alternativo seria administrada, ou no momento da descontinuação em caso de tratamento contínuo (por exemplo, heparina não fracionada (HNF) intravenosa). A dabigatran pode ser dialisada; em estudos clínicos a experiência é limitada para demonstrar a utilidade desta abordagem.

Instruções para Uso/Manuseio

Ao remover a cápsula do blister, por favor, observe as seguintes instruções:

- Destaque um blister individual da cartela ao longo da linha perfurada.
- Retire a película de alumínio e remova a cápsula
- A cápsula não deve ser empurrada através da folha de alumínio

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de PRADAXA foi avaliada no total em 38.141 pacientes tratados em 11 estudos clínicos; destes, 23.393 pacientes foram tratados com PRADAXA.

Nos estudos de prevenção primária de TEV após cirurgia ortopédica de grande porte, 10.795 pacientes foram tratados em 6 estudos clínicos controlados, com pelo menos uma dose de etexilato de dabigatran (150 mg 1x/dia, 220 mg 1x/dia, enoxaparina); destes, 6.684 foram tratados com etexilato de dabigatran 150 ou 220 mg 1x/dia.

No estudo RE-LY, que investigou a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial, 12.042 pacientes foram tratados com etexilato de dabigatran; destes, 6.059 foram tratados com 150 mg de etexilato de dabigatran 2x/dia, enquanto 5.983 receberam doses de 110 mg 2x/dia.

Nos estudos RE-COVER e RE-COVER II sobre tratamento de TEV/EP e prevenção do óbito relacionado, foram incluídos 2.553 paciente na análise de segurança para o etexilato de dabigatran, todos tratados com PRADAXA 150 mg 2x/dia.

Nos estudos RE-MEDY e RE-SONATE sobre prevenção secundaria de TEV/EP, 2.114 pacientes foram tratados com etexilato de dabigatran 150 mg 2x/dia; destes, 552 pacientes também haviam participado do estudo RE-COVER e são contabilizados nos totais tanto de pacientes agudos como recorrentes.

No total, cerca de 9% dos pacientes tratados para cirurgia eletiva de quadril ou joelho (tratamento em curto prazo, por até 42 dias), 22% dos pacientes com fibrilação atrial tratados para prevenção de AVC e embolia sistêmica (tratamento em longo prazo, por até 3 anos), 14% dos pacientes tratados para tratamento de TEV/EP agudos (tratamento em longo prazo, por até 6 meses) e 15% dos pacientes tratados para prevenção secundaria de TEV/EP (tratamento em longo prazo, por até 36 meses) tiveram reações adversas.

Sangramento: é o evento adverso mais relevante de PRADAXA. Dependendo da indicação, evento de sangramento de qualquer tipo ou gravidade ocorreu em cerca de 14% dos pacientes tratados em curto prazo para casos de cirurgia de artroplastia total de quadril ou joelho, em tratamento em longo prazo em 14,4% dos pacientes com TVP e/ou EP agudos e em uma taxa anual de 16,6% dos pacientes com fibrilação atrial tratados para prevenção de AVC e embolia sistêmica. No estudo de TVP/EP recorrente 19,4% dos pacientes do RE-MEDY e no estudo RE-SONATE 10,5% dos pacientes tiveram sangramento.

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

Em prevenção de TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte, no geral as taxas de sangramento foram similares entre os grupos tratados e sem diferença significativa.

Em prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial, o sangramento grave preenchia um ou mais dos critérios a seguir:

- sangramento associado com redução da hemoglobina em pelo menos 20 gramas por litro ou levando a transfusão de pelo menos 2 unidades de sangue ou concentrado de hemácias.
 - sangramento sintomático em área ou órgão crítico: intraocular, intracraniano, intramedular ou intramuscular com síndrome compartimental, sangramento retroperitoneal, sangramento intra-articular ou sangramento pericárdico.
- Os sangramentos graves foram classificados como com risco à vida se preenchessem um ou mais dos critérios a seguir:
- sangramento fatal; sangramento intracraniano sintomático; redução da hemoglobina em pelo menos 50 gramas por litro; transfusão de pelo menos 4 unidades de sangue ou concentrado de hemácias; sangramento associado com hipotensão com necessidade de uso de agentes inotrópicos intravenosos; ou sangramento com necessidade de intervenção cirúrgica.

Os pacientes randomizados para receber etexilato de dabigatran 110 mg duas vezes ao dia e 150 mg duas vezes ao dia tiveram um risco significamente menor de sangramentos com risco à vida, AVC hemorrágico e sangramento intracraniano comparados aos pacientes com varfarina. Ambas as doses de etexilato de dabigatran tiveram também taxas totais de sangramento significamente menores. Os pacientes randomizados para etexilato de dabigatran 110 mg duas vezes ao dia tiveram um risco significamente menor de sangramento grave comparado à varfarina (risco relativo 0,81; p=0,0027).

Nos estudos de tratamento de TVP e/ou EP agudas e prevenção de óbito relacionado e nos estudos de prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbito relacionado, a definição de sangramento grave seguiu as recomendações da International de Trombose e Hemostasia. Um sangramento foi considerado grave ao se enquadrar em pelo menos um dos seguintes critérios:

- fatal
- sintomática em área ou órgão críticos, como intracraniana, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdica ou intramuscular com síndrome compartimental. Para um sangramento em área ou órgão críticos ser considerada ‘grave’, deveria estar associada a sintomas clínicos.
- queda de 20 g/L (1,24 mmol/L) ou mais na concentração de hemoglobina, ou levando à transfusão de 2 ou mais unidades de sangue total ou hemácias.

Em uma análise conjunta dos dois estudos pivotais (RE-COVER, RE-COVER II) no tratamento de TVP /EP agudas, os sujeitos randomizados para etexilato de dabigatran tiveram taxas menores dos seguintes eventos hemorrágicos, que foram estatisticamente significativos:

- sangramento grave (risco relativo 0,60 (0,36; 0,99))
- sangramento grave ou clinicamente relevante (risco relativo 0,56 (0,45; 0,71))
- qualquer sangramento (risco relativo 0,67 (0,59; 0,77))

A incidência de todos os eventos hemorrágicos foi significativamente menor com dabigatran vs. varfarina.

Eventos hemorrágicos para ambos os tratamentos são contados a partir da primeira administração de etexilato de dabigatran ou varfarina após descontinuação da terapia parenteral (período de tratamento somente oral). Isso inclui todos os eventos hemorrágicos que ocorreram durante a terapia com dabigatran. Todos os eventos hemorrágicos que ocorreram durante a terapia com varfarina estão incluídos, exceto aqueles durante o período de sobreposição de varfarina e terapia parenteral.

Os pacientes randomizados para etexilato de dabigatran no estudo RE-MEDY tiveram significativamente menos sangramentos em comparação à varfarina para as seguintes categorias: sangramento grave ou clinicamente relevante (risco relativo 0,55 (0,41; 0,72), p<0,0001) e qualquer sangramento (risco relativo 0,71 (0,61; 0,83), p<0,0001).

As taxas de sangramento grave no estudo RE-SONATE foram baixas (2 pacientes (0,3%) com etexilato de dabigatran vs. 0 pacientes (0%) com placebo). A taxa de sangramento grave ou clinicamente relevante foi maior com etexilato de dabigatran do que com placebo (5,3% vs 2,0%).

Os efeitos adversos são em geral associados com o mecanismo de ação do etexilato de dabigatran, e representam eventos associados a sangramentos que podem ocorrer em diferentes regiões anatômicas e órgãos.

Em pacientes tratados para prevenção de TEV após artroplastia de quadril ou joelho, as incidências de eventos adversos observadas com etexilato de dabigatran estiveram na mesma faixa da observada com enoxaparina.

PRADAXA PROFISSIONAL

As incidências observadas de efeitos colaterais com etexilato de dabigatran para prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial estiveram na mesma faixa da varfarina, exceto os distúrbios gastrintestinais, que surgiram em uma taxa maior nos pacientes tratados com etexilato de dabigatran.

No tratamento de TVP e/ou EP e prevenção de óbito relacionado, a frequência global de eventos adversos foi menor nos pacientes que receberam PRADAXA do que varfarina (14,2% vs. 18,9%).

Na prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbito relacionado, a frequência global de eventos adversos foi menor nos pacientes que receberam PRADAXA do que varfarina (14,6% vs. 19,6%); em comparação ao placebo a frequência foi maior (14,6% vs. 6,5%).

As reações adversas estão classificadas por frequência e foram relatadas por quaisquer grupos de tratamento, em todos os estudos controlados:

	Prevenção de AVC/embolia sistêmica	Prevenção de TEV-cirurgia ortopédica de grande porte	Tratamento de TVP e/ou EP agudas	Prevenção de TVP e/ou EP recorrentes
Anemia	Comum	Incomum	Incomum	Rara
-Anemia pós-operatória	-	Rara	-	-
Trombocitopenia	Incomum	Rara	Rara	Rara
Hipersensibilidade	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Prurido	Incomum	Rara	Rara	Incomum
Rash	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
Urticária	Rara	Rara	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara	Rara	Rara
Cefaleia	-	-	Incomum	Incomum
Dor abdominal	Comum	Rara	Incomum	Incomum
Diarreia	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Dispepsia	Comum	Rara	Comum	Comum
Disfagia	Incomum	Rara	Rara	Rara
Úlcera gastrointestinal	Incomum	Rara	Incomum	Rara
Gastroesofagite	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
Doença do refluxo gastroesofágico	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
Náusea	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Vômito	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Função hepática anormal	Incomum	Comum	Incomum	Incomum
Epistaxis	Comum	Incomum	Comum	Comum
Hemoptise	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
Sangramentos:	Incomum	Rara	Incomum	Incomum
-intracraniana	Incomum	Rara	Rara	Rara
-gastrointestinal	Comum	Incomum	Comum	Comum
-cutânea	Comum	Incomum	Comum	Comum
-urogenital	Comum	Incomum	Comum	Comum
-no local da injeção/cateter/incisão	Rara	Rara	Rara	Rara
-traumática	Rara	Incomum	Incomum	Rara
-em ferimentos	-	Incomum	-	-
-após procedimento médico	-	Incomum	-	-
Hemartrose	Rara	Incomum	Incomum	Rara
Hematúria	Comum	Incomum	Comum	Comum
Secreção sanguinolenta	-	Rara	-	-
Hematoma	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
-após procedimento médico	-	Incomum	-	-

Saída de secreção após procedimento médico e de ferida	-	Incomum	-	-
Drenagem após procedimento médico e de ferida	-	Rara	-	-

Reações com frequência desconhecida para todas as indicações de uso (não foi possível calcular a frequência com base nos dados disponíveis): broncoespasmo e reação anafilática.

Reações comuns: ocorrem entre >1/100 e <1/10 dos pacientes

Reações incomuns: ocorrem entre >1/1.000 e <1/100 dos pacientes

Reações raras: ocorrem entre >1/10.000 e <1/1000 dos pacientes

Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e , embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis , mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose de PRADAXA pode levar a complicações hemorrágicas devido a suas propriedades farmacodinâmicas. Não há disponibilidade de um antídoto específico que antagonize seu efeito farmacodinâmico. Doses superiores às recomendadas expõem o paciente a maior risco de sangramento e a anticoagulação excessiva pode requerer a descontinuação do uso de PRADAXA. Na eventualidade de complicações hemorrágicas, o tratamento deve ser descontinuado e a origem do sangramento investigada. Visto que a dabigatran é excretada predominantemente por via renal, deve ser mantida diurese adequada. Deve ser realizado tratamento padrão apropriado, por exemplo, hemostasia cirúrgica, conforme indicado, e reposição de volume sanguíneo. Além disto, deve ser considerado o uso de sangue total fresco ou plasma fresco congelado. Como a ligação proteica é baixa, dabigatran é dialisável, entretanto a experiência clínica é limitada com uso de diálise nestas condições. Vide item “Populações especiais – insuficiência renal”.

Concentrados de fatores de coagulação (ativados e não ativados), ou fator VIIa recombinante, podem ser considerados. Existem algumas evidências experimentais que suportam o papel destes agentes na reversão do efeito anticoagulante da dabigatran, mas sua utilidade em condições clínicas ainda não foi sistematicamente demonstrada. Deve também ser considerada a administração de concentrados de plaquetas nos casos de trombocitopenia, ou quando tiverem sido utilizadas medicações antiplaquetárias de longa duração.

Todo tratamento sintomático deve ser administrado conforme experiência do médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0367.0160

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP nº 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800-7016633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein – Alemanha

Venda sob prescrição médica



20150414/ C15-01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0275889/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0275889/13-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula, juntamente com substituição do nome comercial e DCB pela logomarca do produto.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
23/05/2013	0409488/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	0409488/13-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	Resultados de eficácia; Advertências e precauções; Interações medicamentosas; Posologia e modo de usar; Reações adversas.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
31/01/2014	0077202/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2014	0077202/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2014	Advertências e precauções; Reações adversas; Interações medicamentosas; Resultados de eficácia; Posologia e modo de usar.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
16/10/2014	0933514/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2014	0933514/14-5	0451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2014	Resultados de eficácia; Reações adversas.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
15/04/2015	0328453151	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2013	0620573/13-9	1449 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	16/03/2015	Indicações; Resultados de Eficácia; Características Farmacológicas; Advertências e Precauções; Posologia e Modo de Usar; Interações Medicamentosas; Reações Adversas; Superdose.	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2015	Resultados de Eficácia, Cuidados de Armazenamento, Posologia e modo de usar	VPS	Cápsulas 75mg, 110mg e 150mg