

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dabigatrano etexilato Leon Farma 75 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 75 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura

Tamanho 2 (aproximadamente 18 mm), tampa opaca branca e corpo opaco branco, cápsula cheia de péletes esbranquiçados a amarelados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção primária de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho.

Tratamento do TEV e prevenção do TEV recorrente em doentes pediátricos desde o nascimento até aos menos de 18 anos de idade.

Para formas de dosagem adequadas à idade, ver secção 4.2.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As cápsulas de dabigatrano etexilato Leon Farma podem ser utilizadas em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 8 anos que consigam engolir as cápsulas inteiras. A dose indicada na tabela de dosagem relevante de uma formulação deve ser prescrita com base no peso e na idade da criança.

Existem outras formas farmacêuticas adequadas à idade disponíveis no mercado, para o tratamento de crianças com menos de 8 anos de idade:

- Outras formas farmacêuticas podem ser mais adequadas para a administração a esta população, como os péletes revestidos, que podem ser utilizados em crianças com idade inferior a 12 anos, logo que a criança seja capaz de engolir alimentos moles.
- Outras formas farmacêuticas, como o pó e o solvente para solução oral, só devem ser utilizadas em crianças com menos de 1 ano de idade.

Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica

As doses recomendadas de dabigatrano etexilato e a duração da terapêutica para a prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Dose recomendada e duração do tratamento para a prevenção primária de TEV em cirurgia ortopédica.

	Início do tratamento no dia da cirurgia 1- 4 horas após a conclusão da cirurgia	Início da dose de manutenção no primeiro dia após a cirurgia	Duração da dose de manutenção
Doentes após artroplastia eletiva do joelho	cápsula única de 110 mg de dabigatrano etexilato	220 mg de dabigatrano etexilato uma vez ao dia, tomados como 2 cápsulas de 110 mg	10 dias
Doentes após artroplastia eletiva da anca			28- 35 dias
<i>Redução da dose recomendada</i>			
Doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina, (ClCr 30-50 ml/min))	cápsula única de 75 mg de dabigatrano etexilato	150 mg de dabigatrano etexilato uma vez ao dia, tomados como 2 cápsulas de 75 mg	10 dias (artroplastia total do joelho) ou 28- 35 dias (artroplastia total da anca)
Doentes que tomam concomitantemente verapamilo*, amiodarona, quinidina			
Doentes com idade igual ou superior a 75 anos			

*Para doentes com compromisso renal moderado tratados concomitantemente com verapamilo ver secção Populações especiais

Para ambas as cirurgias, se a hemóstase não for assegurada, o início do tratamento deve ser adiado. Se o tratamento não for iniciado no dia da cirurgia, o tratamento deve ser iniciado com 2 cápsulas uma vez ao dia.

Avaliação da função renal antes e durante o tratamento com dabigatrano etexilato

Em todos os doentes e especialmente nos idosos (> 75 anos), uma vez que a insuficiência renal pode ser frequente neste grupo etário:

- A função renal deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (ClCr) antes do início do tratamento com dabigatrano etexilato para excluir doentes com insuficiência renal grave (ou seja, ClCr < 30 ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).
- A função renal deve também ser avaliada quando se suspeita de uma diminuição da função renal durante o tratamento (p. ex., hipovolemia, desidratação e em caso de utilização concomitante de determinados medicamentos).

O método a utilizar para estimar a função renal (ClCr em ml/min) é o método de Cockcroft-Gault.

Omissão de dose

Recomenda-se a continuação das restantes doses diárias de dabigatrano etexilato à mesma hora do dia seguinte.

Não devem ser tomadas doses duplas para compensar doses individuais falhadas.

Descontinuação do dabigatrano etexilato

O tratamento com dabigatrano etexilato não deve ser interrompido sem aconselhamento médico. Os doentes devem ser instruídos a contactar o médico assistente se desenvolverem sintomas gastrointestinais, tais como dispepsia (ver secção 4.8).

Substituição

Tratamento com Dabigatrano etexilato para anticoagulante parentérico:
Recomenda-se que se aguarde 24 horas após a última dose antes de mudar de dabigatrano etexilato para um anticoagulante parentérico (ver secção 4.5).

Anticoagulantes parenterais para o dabigatrano etexilato:

A terapêutica anticoagulante administrada por via parentérica deve ser descontinuada e o dabigatrano etexilato deve ser iniciado 0-2 horas antes da hora prevista para a próxima dose da terapêutica alternativa, ou no momento da descontinuação em caso de tratamento contínuo (p. ex., heparina não fracionada (HNF) intravenosa) (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

O tratamento com dabigatrano etexilato em doentes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 ml/min) está contraindicado (ver secção 4.3).

Em doentes com insuficiência renal moderada (ClCr 30- 50 ml/min), recomenda-se uma redução da dose (ver tabela 1 acima e secções 4.4 e 5.1).

Utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores ligeiros a moderados da glicoproteína-P (gp-P), ou seja, amiodarona, quinidina ou verapamilo

A dose deve ser reduzida como indicado na tabela 1 (ver também secções 4.4 e 4.5). Nesta situação, o dabigatrano etexilato e estes medicamentos devem ser tomados ao mesmo tempo.

Em doentes com compromisso renal moderado e tratados concomitantemente com verapamilo, deve ser considerada uma redução da dose de dabigatrano etexilato para 75 mg por dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos

Para doentes idosos > 75 anos, recomenda-se uma redução da dose (ver tabela 1 acima e secções 4.4 e 5.1).

Peso

Existe uma experiência clínica muito limitada em doentes com peso corporal < 50 kg ou > 110 kg na posologia recomendada. Tendo em conta os dados clínicos e cinéticos disponíveis, não é necessário qualquer ajustamento (ver secção 5.2), mas recomenda-se uma vigilância clínica apertada (ver secção 4.4).

Sexo

Não é necessário qualquer ajuste de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de dabigatrano etexilato na população pediátrica para a indicação de prevenção primária de TEV em doentes submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho.

Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos

Para o tratamento do TEV em doentes pediátricos, o tratamento deve ser iniciado após o tratamento com um anticoagulante parentérico durante, pelo menos, 5 dias. Para a prevenção de TEV recorrente, o tratamento deve ser iniciado após um tratamento anterior.

As cápsulas de dabigatrano etexilato devem ser tomadas duas vezes ao dia, uma dose de manhã e uma dose à noite, aproximadamente à mesma hora todos os dias. O intervalo entre as doses deve ser o mais próximo possível de 12 horas.

A dose recomendada de dabigatrano etexilato cápsulas baseia-se no peso e na idade do doente, conforme indicado na tabela 2. A dose deve ser ajustada de acordo com a idade e o peso à medida que o tratamento progride.

Para combinações de peso e idade não listadas na tabela de dosagem, não pode ser fornecida nenhuma recomendação de dosagem.

Tabela 2: Dose única e total diária de dabigatrano etexilato em miligramas (mg) por peso em quilogramas (kg) e idade em anos do doente.

Combinações de peso/idade		Dose única em mg	Dose diária total em mg
Peso em kg	Idade em anos		
11 a < 13	8 a < 9	75	150
13 a < 16	8 a < 11	110	220
16 a < 21	8 a < 14	110	220
21 a < 26	8 a < 16	150	300
26 a < 31	8 a < 18	150	300
31 a < 41	8 a < 18	185	370
41 a < 51	8 a < 18	220	440
51 a < 61	8 a < 18	260	520
61 a < 71	8 a < 18	300	600
71 a < 81	8 a < 18	300	600
> 81	10 a < 18	300	600

Doses únicas que requerem combinações de mais de uma cápsula:

300 mg: duas cápsulas de 150 mg ou
quatro cápsulas de 75 mg

260 mg: uma cápsula de 110 mg e outra de 150 mg ou
uma cápsula de 110 mg e duas cápsulas de 75 mg

220 mg: na forma de duas cápsulas de 110 mg

185 mg: na forma de uma cápsula de 75 mg e outra de 110 mg

150 mg: na forma de uma cápsula de 150 mg
ou duas cápsulas de 75 mg

Avaliação da função renal antes e durante o tratamento

Antes do início do tratamento, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser estimada utilizando a fórmula de Schwartz (o método utilizado para a avaliação da creatinina deve ser verificado com o laboratório local).

O tratamento com dabigatrano etexilato em doentes pediátricos com TFGe < 50 ml/min/1,73 m² está contraindicado (ver secção 4.3).

Os doentes com uma TFGe ≥ 50 ml/min/1,73 m² devem ser tratados com a dose de acordo com a tabela 2.

Durante o tratamento, a função renal deve ser avaliada em determinadas situações clínicas em que se suspeita que a função renal possa diminuir ou deteriorar-se (tais como hipovolemia, desidratação e com determinadas medicamentos concomitantes, etc.).

Duração da utilização

A duração da terapêutica deve ser individualizada com base na avaliação do risco-benefício.

Omissão de dose

Uma dose esquecida de dabigatrano etexilato pode ainda ser tomada até 6 horas antes da próxima dose programada. A partir de 6 horas antes da próxima dose programada, a dose esquecida deve ser omitida. Nunca se deve tomar uma dose dupla para compensar uma dose individual falhada.

Descontinuação do dabigatrano etexilato

O tratamento com dabigatrano etexilato não deve ser interrompido sem aconselhamento médico. Os doentes ou os seus prestadores de cuidados devem ser instruídos para contactar o médico assistente se o doente desenvolver sintomas gastrointestinais, como dispepsia (ver secção 4.8).

Substituição

Tratamento com Dabigatrano etexilato para anticoagulante parentérico:
Recomenda-se que se aguarde 12 horas após a última dose antes de mudar de dabigatrano etexilato para um anticoagulante parentérico (ver secção 4.5).

Anticoagulantes parenterais para o dabigatrano etexilato:

A terapêutica anticoagulante administrada por via parentérica deve ser descontinuada e o dabigatrano etexilato deve ser iniciado 0- 2 horas antes da hora prevista para a próxima dose da terapêutica alternativa, ou no momento da descontinuação em caso de tratamento contínuo (p. ex., heparina não fracionada (HNF) intravenosa) (ver secção 4.5).

Tratamento com Dabigatrano etexilato e antagonistas da vitamina K (AVK):

Os doentes devem iniciar os AVK 3 dias antes de interromperem o dabigatrano etexilato.

Uma vez que o dabigatrano etexilato pode afetar o razão normalizada internacional (INR), o INR refletirá melhor o efeito dos AVK apenas depois de o dabigatrano etexilato ter sido interrompido durante pelo menos 2 dias. Até lá, os valores do INR devem ser interpretados com precaução.

AVK para dabigatrano etexilato:

O AVK deve ser interrompido. O Dabigatrano etexilato pode ser administrado assim que o INR for < 2,0.

Modo de administração

Este medicamento é para administração via oral.

As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água, para facilitar a sua administração ao estômago.

Os doentes devem ser instruídos para não abrirem a cápsula, uma vez que isso pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1
- Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) em doentes adultos
- TFGe < 50 ml/min/1,73 m² em doentes pediátricos
- Hemorragia ativa clinicamente significativa
- Lesão ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo de hemorragia grave. Estas podem incluir ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão cerebral ou espinal recente, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais importantes

- Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, p. ex., heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orais (varfarina, rivaroxabano, apixabano, etc.), exceto em circunstâncias específicas. Estas são a mudança de terapêutica anticoagulante (ver secção 4.2), quando a HNF é administrada nas doses necessárias para manter um cateter venoso central ou arterial aberto ou quando a HNF é administrada durante a ablação por cateter para fibrilhação auricular (ver secção 4.5)
- Compromisso hepático ou doença hepática que se espera que tenha algum impacto na sobrevivência
- Tratamento concomitante com os seguintes inibidores fortes da gp-P: cetoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, dronedarona e tratamento de associação com dose fixa glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.5)
- Próteses valvulares cardíacas que requeiram tratamento anticoagulante (ver secção 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco hemorrágico

Dabigatrano etexilato deve ser utilizado com precaução em situações em que o risco de hemorragia possa estar aumentado ou no caso de utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemóstase por inibição da agregação plaquetária. A hemorragia pode ocorrer em qualquer local durante a terapêutica. Uma redução inexplicada dos níveis de hemoglobina e/ou hematócrito ou da pressão sanguínea deve levar à investigação de um local de hemorragia.

Quando é necessária a rápida reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, em situações de hemorragias potencialmente fatais ou não controladas em doentes adultos, encontra-se disponível o agente específico de reversão idarucizumab. A eficácia e segurança do idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas. A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano. Para os doentes adultos, sangue total fresco ou plasma congelado fresco, concentrados de fatores de coagulação (ativados ou não ativados), fator VIIa recombinante ou concentrados de plaquetas são outras opções possíveis (ver também secção 4.9).

A utilização de inibidores da agregação plaquetária, como o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico (AAS) ou anti-inflamatórios não esteroides (AINE), bem como a presença de esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico aumentam o risco de hemorragia gastrointestinal.

Fatores de risco

A tabela 3 resume os fatores que podem aumentar o risco hemorrágico.

Tabela 3: Fatores que podem aumentar o risco hemorrágico.

	Fator de risco
Fatores farmacodinâmicos e cinéticos	Idade \geq 75 anos
Fatores que aumentam os níveis plasmáticos de dabigatrano	<p><u>Major:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Insuficiência renal moderada em doentes adultos (30- 50 ml/minClCr) · Inibidores fortes da gp-P (ver secção 4.3 e 4.5) · Inibidor ligeiro a moderado da gp-P medicação concomitante (p. ex., amiodarona, verapamilo, quinidina e ticagrelor; ver secção 4.5) <p><u>Menor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Baixo peso corporal (< 50 kg) em doentes adultos
Interações farmacodinâmicas (ver secção 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> · AAS e outros inibidores da agregação plaquetária, como o clopidogrel · AINEs · ISRS ou ISRSN · Outros medicamentos que podem afetar a hemóstase
Doenças / procedimentos com particular risco hemorrágico	<ul style="list-style-type: none"> · Distúrbios de coagulação congénitos ou adquiridos · Trombocitopenia ou defeitos funcionais das plaquetas · Biópsia recente, traumatismo grave · Endocardite bacteriana · Esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico

Estão disponíveis dados limitados em doentes adultos com menos de 50 kg (ver secção 5.2).

A utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores da gp-P não foi estudada em doentes pediátricos, mas pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 4.5).

Precauções e gestão do risco hemorrágico

Para o tratamento das complicações hemorrágicas, ver também a secção 4.9.

Avaliação benefício-risco

A presença de lesões, patologias, procedimentos e/ou tratamento farmacológico (tais como AINE, antiplaquetários, ISRS e ISRSN, ver secção 4.5), que aumentam significativamente o risco de hemorragia grave, exige uma avaliação cuidadosa do risco-benefício. O dabigatrano etexilato só deve ser administrado se o benefício for superior ao risco de hemorragia.

Estão disponíveis dados clínicos limitados para doentes pediátricos com fatores de risco, incluindo doentes com meningite ativa, encefalite e abscesso intracraniano (ver secção 5.1). Nestes doentes, o

dabigatranato só deve ser administrado se o benefício esperado for superior aos riscos hemorrágicos.

Monitorização clínica rigorosa

Recomenda-se a observação atenta de sinais de hemorragia ou anemia durante todo o período de tratamento, especialmente se os fatores de risco estiverem combinados (ver tabela 3 acima). Deve ter-se especial cuidado quando o dabigatranato é administrado concomitantemente com verapamil, amiodarona, quinidina ou claritromicina (inibidores da gp-P) e particularmente na ocorrência de hemorragias, nomeadamente em doentes com uma função renal reduzida (ver secção 4.5). Recomenda-se a observação atenta de sinais de hemorragia em doentes tratados concomitantemente com AINEs (ver secção 4.5).

Descontinuação do dabigatranato etexilato

Os doentes que desenvolvem insuficiência renal aguda devem descontinuar o dabigatranato etexilato (ver também secção 4.3).

Quando ocorrem hemorragias graves, o tratamento deve ser interrompido, a origem da hemorragia deve ser investigada e a utilização do agente de reversão específico (idarucizumab) pode ser considerada em doentes adultos. A eficácia e segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos. A hemodiálise pode eliminar o dabigatranato.

Utilização de inibidores da bomba de protões

A administração de um inibidor da bomba de protões (IBP) pode ser considerada para prevenir a hemorragia gastrointestinal. No caso de doentes pediátricos, devem ser seguidas as recomendações locais de rotulagem dos inibidores da bomba de protões.

Parâmetros laboratoriais de coagulação

Embora este medicamento não exija, em geral, uma monitorização anticoagulante de rotina, a medição da anticoagulação relacionada com o dabigatranato pode ser útil para detetar uma exposição excessivamente elevada ao dabigatranato na presença de fatores de risco adicionais.

O tempo de trombina diluído (dTT), o tempo de coagulação de ecarina (ECT) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) podem fornecer informações úteis, mas os resultados devem ser interpretados com precaução devido à variabilidade entre testes (ver secção 5.1). O teste do razão normalizada internacional (INR) não é fiável em doentes a tomar dabigatranato etexilato, tendo sido notificadas elevações falsas positivas do INR. Por conseguinte, não devem ser efetuados testes INR.

O Tabela 4 apresenta os limiares dos testes de coagulação em valores mínimos para doentes adultos que podem estar associados a um risco acrescido de hemorragia. Não são conhecidos os respetivos limiares para doentes pediátricos (ver secção 5.1)

Tabela 4: Valores limite dos testes de coagulação em vale para doentes adultos que podem estar associados a um aumento do risco de hemorragia.

Teste (valor em vale)	Valor limite
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x vezes o limite superior do normal]	Não há dados
aPTT [x vezes o limite superior do normal]	> 1.3
INR	Não deve ser efetuado

Utilização de medicamentos fibrinolíticos no tratamento do AVC isquémico agudo

A utilização de medicamentos fibrinolíticos para o tratamento do AVC isquémico agudo pode ser

considerada se o doente apresentar um dTT, ECT ou aPTT que não exceda o limite superior do normal (LSN) de acordo com o intervalo de referência local.

Cirurgia e intervenções

Os doentes que tomam dabigatrano etexilato e que são submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos correm um risco acrescido de hemorragia. Por conseguinte, as intervenções cirúrgicas podem exigir a interrupção temporária do dabigatrano etexilato.

Deve ter-se cuidado quando o tratamento é temporariamente interrompido para intervenções e se justifica a monitorização anticoagulante. A eliminação do dabigatrano em doentes com insuficiência renal pode demorar mais tempo (ver secção 5.2). Este facto deve ser considerado antes de qualquer procedimento. Nestes casos, um teste de coagulação (ver secções 4.4 e 5.1) pode ajudar a determinar se a hemóstase ainda está comprometida.

Cirurgia de emergência ou procedimentos urgentes

O dabigatrano etexilato deve ser temporariamente descontinuado. Quando é necessária uma reversão rápida do efeito anticoagulante, está disponível o agente de reversão específico (idarucizumab) para o dabigatrano, para doentes adultos. A eficácia e a segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos. A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano.

A reversão da terapêutica com dabigatrano expõe os doentes ao risco trombótico da sua doença subjacente. O tratamento com dabigatrano etexilato pode ser reiniciado 24 horas após a administração de idarucizumab, se o doente estiver clinicamente estável e se tiver sido alcançada uma hemóstase adequada.

Cirurgia/intervenções subagudas

O dabigatrano etexilato deve ser temporariamente interrompido. Uma cirurgia / intervenção deve ser adiada, se possível, até pelo menos 12 horas após a última dose. Se a cirurgia não puder ser adiada, o risco de hemorragia pode aumentar. Este risco de hemorragia deve ser ponderado em relação à urgência da intervenção.

Cirurgia eletiva

Se possível, o dabigatrano etexilato deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos. Em doentes com maior risco de hemorragia ou em cirurgias de grande porte em que possa ser necessária hemóstase completa, considerar a interrupção do dabigatrano etexilato 2- 4 dias antes da cirurgia.

O tabela 5 resume as regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos em doentes adultos.

Tabela 5: Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos em doentes adultos.

Função renal (ClCr em ml/min)	Semivida estimada (horas)	O dabigatrano etexilato deverá ser interrompido antes de uma cirurgia eletiva	
		Risco elevado de hemorragia ou cirurgia <i>major</i>	Risco normal
≥ 80	~ 13	2 dias antes	24 horas antes
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 dias antes	1- 2 dias antes
≥ 30- < 50	~ 18	4 dias antes	2- 3 dias antes (> 48)

As regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos em doentes pediátricos estão resumidas no tabela 6.

Tabela 6: Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos em doentes pediátricos.

Função renal (TFGe em ml/min/1,73 m²)	Parar o dabigatrano antes de uma cirurgia eletiva
> 80	24 horas antes
50- 80	2 dias antes
< 50	Estes doentes não foram estudados (ver secção 4.3).

Anestesia espinal/anestesia epidural/punção lombar

Os procedimentos como a anestesia espinal podem exigir uma função hemostática completa.

O risco de hematoma espinal ou epidural pode ser aumentado em casos de punção traumática ou repetida e pela utilização prolongada de cateteres epidurais. Após a remoção de um cateter, deve decorrer um intervalo de pelo menos 2 horas antes da administração da primeira dose de dabigatrano etexilato. Estes doentes necessitam de observação frequente para detetar sinais e sintomas neurológicos de hematoma espinal ou epidural.

Fase pós-operatória

O dabigatrano etexilato deve ser reiniciado após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, logo que possível, desde que a situação clínica o permita e tenha sido estabelecida uma hemóstase adequada.

Os doentes em risco de hemorragia ou os doentes em risco de sobre-exposição, nomeadamente os doentes com função renal reduzida (ver também tabela 3), devem ser tratados com precaução (ver secções 4.4 e 5.1).

Doentes com elevado risco de mortalidade cirúrgica e com fatores de risco intrínsecos para acontecimentos tromboembólicos

Os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato nestes doentes são limitados, pelo que devem ser tratados com precaução.

Cirurgia por fratura da anca

Não existem dados sobre a utilização de dabigatrano etexilato em doentes submetidos a cirurgia de fratura da anca. Por conseguinte, o tratamento não é recomendado.

Compromisso hepático

Os doentes com enzimas hepáticas elevadas > 2 LSN foram excluídos nos estudos principais. Não existe experiência de tratamento disponível para esta subpopulação de doentes, pelo que a utilização de dabigatrano etexilato não é recomendada nesta população. A insuficiência hepática ou a doença hepática que se espera que tenha algum impacto na sobrevivência está contraindicada (ver secção 4.3).

Interação com indutores de gp-P

Prevê-se que a administração concomitante de indutores da gp-P resulte numa diminuição das concentrações plasmáticas de dabigatrano e deve ser evitada (ver secções 4.5 e 5.2).

Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACoAD), incluindo o dabigatrano etexilato, não são recomendados para doentes com antecedentes de trombose a quem foi diagnosticada a síndrome antifosfolipídica. Em particular nos doentes triplamente positivos (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta-2-glicoproteína I), o tratamento com ACoADs pode

estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K.

Doentes com cancro ativo (TEV pediátrico)

Existem dados limitados sobre a eficácia e segurança em doentes pediátricos com cancro ativo.

População pediátrica

Para alguns doentes pediátricos muito específicos, p. ex., doentes com doença do intestino delgado em que a absorção pode ser afetada, deve ser considerada a utilização de um anticoagulante com via de administração parentérica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações a nível do transporte

O dabigatrano etexilato é um substrato para o transportador de efluxo gp-P. É expectável que a administração concomitante de inibidores da gp-P (ver tabela 7) resulte num aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano.

Salvo indicação em contrário, é necessária uma vigilância clínica apertada (procurando sinais de hemorragia ou anemia) quando o dabigatrano é administrado concomitantemente com inibidores fortes da gp-P. Podem ser necessárias reduções da dose em combinação com alguns inibidores da gp-P (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

Tabela 7: Interações a nível do transporte

<u>Inibidores da gp-P</u>	
<i>Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3)</i>	
Cetoconazol	O cetoconazol aumentou os valores totais de $AUC_{0-\infty}$ e $C_{máx}$ do dabigatrano em 2,38 vezes e 2,35 vezes, respetivamente, após uma dose oral única de 400 mg, e 2,53 vezes e 2,49 vezes, respetivamente, após doses orais múltiplas de 400 mg de cetoconazol uma vez ao dia.
Dronedarona	Quando o dabigatrano etexilato e a dronedarona foram administrados ao mesmo tempo, os valores totais de $AUC_{0-\infty}$ e $C_{máx}$ do dabigatrano aumentaram cerca de 2,4 vezes e 2,3 vezes, respetivamente, após doses múltiplas de 400 mg de dronedarona 2 vezes ao dia, e cerca de 2,1 vezes e 1,9 vezes, respetivamente, após uma dose única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	Com base nos resultados <i>in vitro</i> , é de esperar um efeito semelhante ao do cetoconazol.
Glecaprevir/pibrentasvir	A utilização concomitante de dabigatrano etexilato com a combinação de dose fixa dos inibidores da gp-P glecaprevir/pibrentasvir demonstrou aumentar a exposição do dabigatrano e pode aumentar o risco de hemorragia.
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	
Tacrolimus	Verificou-se <i>in vitro</i> que o tacrolimus tem um nível de efeito inibitório sobre a gp-P semelhante ao observado com o itraconazol e a ciclosporina. O dabigatrano etexilato não foi estudado clinicamente em conjunto com tacrolimus. No entanto, dados clínicos limitados com outro substrato da gp-P (everolimus) sugerem que a inibição da gp-P com tacrolimus é mais fraca do que a observada com inibidores fortes da gp-P.
<i>Precauções a ter em conta no caso de utilização concomitante (ver secções 4.2 e 4.4)</i>	

Verapamilo	<p>Quando o dabigatrano etexilato (150 mg) foi administrado concomitantemente com verapamilo oral, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC do dabigatrano aumentaram, mas a magnitude desta alteração difere consoante o momento da administração e a formulação do verapamilo (ver secoes 4.2 e 4.4).</p> <p>A maior elevação da exposição ao dabigatrano foi observada com a primeira dose de uma formulação de libertação imediata de verapamilo administrada uma hora antes da ingestao de dabigatrano etexilato (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 2,8 vezes e da AUC em cerca de 2,5 vezes). O efeito foi progressivamente diminuído com a administração de uma formulação de libertação prolongada (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 1,9 vezes e da AUC em cerca de 1,7 vezes) ou com a administração de doses mltiplas de verapamilo (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 1,6 vezes e da AUC em cerca de 1,5 vezes).</p> <p>Não foi observada qualquer interação significativa quando o verapamilo foi administrado 2 horas apos o dabigatrano etexilato (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 1,1 vezes e da AUC em cerca de 1,2 vezes). Este facto  explicado pela absorção completa do dabigatrano apos 2 horas.</p>
Amiodarona	<p>Quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com uma dose oral única de 600 mg de amiodarona, a extensão e a taxa de absorção da amiodarona e do seu metabolito ativo DEA permaneceram essencialmente inalteradas. A AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ do dabigatrano aumentaram em cerca de 1,6 vezes e 1,5 vezes, respetivamente. Tendo em conta a longa semivida da amiodarona, o potencial para uma interação pode existir durante semanas apos a interrupção da amiodarona (ver secoes 4.2 e 4.4).</p>
Quinidina	<p>A quinidina foi administrada numa dose de 200 mg de 2 em 2 horas, até uma dose total de 1000 mg. O Dabigatrano etexilato foi administrado duas vezes ao dia durante 3 dias consecutivos, no 3o dia com ou sem quinidina. A $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano aumentaram em média 1,53 vezes e 1,56 vezes, respetivamente, com a administração concomitante de quinidina (ver secoes 4.2 e 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Quando a claritromicina (500 mg duas vezes ao dia) foi administrada juntamente com o dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, observou-se um aumento da AUC de cerca de 1,19 vezes e da $C_{m\acute{a}x}$ de cerca de 1,15 vezes.</p>
Ticagrelor	<p>Quando uma dose única de 75 mg de dabigatrano etexilato foi administrada concomitantemente simultaneamente com uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor, a AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ do dabigatrano aumentaram 1,73 vezes e 1,95 vezes, respetivamente. Apos doses mltiplas de ticagrelor 90 mg 2 vezes ao dia, o aumento da exposição ao dabigatrano  de 1,56 vezes e 1,46 vezes para $C_{m\acute{a}x}$ e AUC, respetivamente.</p> <p>A administração concomitante de uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor e 110 mg de dabigatrano etexilato (em estado estacionário) aumentou a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano em 1,49 vezes e 1,65 vezes, respetivamente, em comparação com o dabigatrano etexilato administrado isoladamente. Quando uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor foi administrada 2 horas apos 110 mg de dabigatrano etexilato (em estado estacionário), o aumento da $AUC_{\tau,ss}$ e da $C_{max,ss}$ do dabigatrano foi reduzido para 1,27 vezes e 1,23 vezes, respetivamente, em comparação com o dabigatrano etexilato administrado isoladamente. Esta dose escalonada  a administração recomendada para o início do ticagrelor com uma dose de carga.</p> <p>A administração concomitante de 90 mg de ticagrelor 2 vezes ao dia (dose de manutenção) com 110 mg de dabigatrano etexilato aumentou a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ ajustadas do dabigatrano 1,26 vezes e 1,29 vezes, respetivamente, em comparação com o dabigatrano etexilato administrado isoladamente.</p>

Posaconazol	O posaconazol também inibe a gp-P até certo ponto, mas não foi estudado clinicamente. Deve ter-se cuidado quando o dabigatrano etexilato é administrado concomitantemente com posaconazol.
<u>Indutores de gp-P</u>	
<i>A utilização concomitante deve ser evitada.</i>	
p. ex., rifampicina, hipericão, carbamazepina ou fenitoína	Prevê-se que a administração concomitante resulte numa diminuição das concentrações de dabigatrano. A pré-dosagem do indutor de sonda rifampicina numa dose de 600 mg uma vez ao dia durante 7 dias diminuiu o pico total de dabigatrano e a exposição total em 65,5% e 67%, respetivamente. O efeito indutor foi diminuído, resultando numa exposição ao dabigatrano próxima da referência no dia 7 após a interrupção do tratamento com rifampicina. Não foi observado mais nenhum aumento na biodisponibilidade após mais 7 dias.
<u>Inibidores da protease, como o ritonavir</u>	
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	
por ex., ritonavir e suas combinações com outros inibidores da protease	Estes afetam a gp-P (quer como inibidores quer como indutores). Não foram estudados e não são, por conseguinte, recomendados para tratamento concomitante com dabigatrano etexilato.
<u>Substrato da gp-P</u>	
Digoxina	Num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis, quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com digoxina, não foram observadas alterações na digoxina nem alterações clinicamente relevantes na exposição ao dabigatrano.

Medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

Não existe experiência, ou esta é limitada, com os seguintes tratamentos que podem aumentar o risco de hemorragia quando utilizados concomitantemente com o dabigatrano etexilato: anticoagulantes como a heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e derivados da heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos e antagonistas da vitamina K, rivaroxabano ou outros anticoagulantes orais (ver secção 4.3) e medicamentos antiagregantes plaquetários, como os antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, a ticlopidina, o prasugrel, o ticagrelor, o dextrano e a sulfpirazona (ver secção 4.4).

A HNF pode ser administrada nas doses necessárias para manter um cateter venoso central ou arterial patente ou durante a ablação por cateter para fibrilhação auricular (ver secção 4.3).

Tabela 8: Interações com medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

AINEs	Foi demonstrado que os AINEs administrados para analgesia de curta duração não estão associados a aumento do risco de hemorragia quando administrados em conjunto com o dabigatrano etexilato. Com o uso crónico num estudo clínico de fase III que comparou o dabigatrano com a varfarina para a prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular (RE-LY), os AINEs aumentaram o risco de hemorragia em aproximadamente 50% tanto com o dabigatrano etexilato como com a varfarina.
Clopidogrel	Em jovens voluntários saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante de dabigatrano etexilato e clopidogrel não resultou em mais prolongamento dos tempos de hemorragia capilar em comparação com a monoterapia com clopidogrel. Além disso, a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano e as medidas de coagulação para o efeito do dabigatrano ou a inibição da agregação plaquetária como medida do efeito do clopidogrel mantiveram-se essencialmente inalteradas, comparando o tratamento de associação e as respetivas monoterapias. Com uma dose de carga de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano aumentaram em cerca de 30- 40 % (ver secção 4.4) .
AAS	A coadministração de AAS e 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia pode aumentar o risco de hemorragia de qualquer tipo de 12 % para 18 % e 24 % com 81 mg e 325 mg de AAS, respetivamente (ver secção 4.4).
HBPM	A utilização concomitante de HBPM, como a enoxaparina e o dabigatrano etexilato, não foi especificamente investigada. Após a mudança de um tratamento de 3 dias com uma dose única diária de 40 mg de enoxaparina s.c., 24 horas após a última dose de enoxaparina, a exposição ao dabigatrano foi ligeiramente inferior à exposição após a administração de dabigatrano etexilato (dose única de 220 mg) isoladamente. Foi observada uma maior atividade anti-FXa/FIIa após a administração de dabigatrano etexilato com pré-tratamento com enoxaparina, em comparação com a observada após o tratamento com dabigatrano etexilato isolado. Considera-se que este facto se deve ao efeito de arrastamento do tratamento com enoxaparina, não sendo considerado clinicamente relevante. Outros testes de anticoagulação relacionados com o dabigatrano não foram significativamente alterados pelo pré-tratamento com enoxaparina.

Outras interações**Tabela 9: Outras interações.**

<i>Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da norepinefrina (ISRSN)</i>	
ISRS, ISRSN	Os ISRS e ISRSN aumentaram o risco de hemorragia em todos os grupos de tratamento de um estudo de fase III estudo clínico que compara o dabigatrano com a varfarina para a prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular (RE-LY).
<i>Substâncias que influenciam o pH gástrico</i>	
Pantoprazol	Quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com pantoprazol, registou-se uma diminuição da AUC do dabigatrano de aproximadamente 30%. O pantoprazol e outros inibidores da bomba de prótons (IBP) foram administrado concomitantemente com o dabigatrano etexilato em estudos clínicos, e o tratamento concomitante com IBP não pareceu reduzir a eficácia do dabigatrano etexilato.
Ranitidina	A administração de ranitidina juntamente com o dabigatrano etexilato não teve qualquer efeito clinicamente relevante na o grau de absorção do dabigatrano.

Interações relacionadas com o perfil metabólico do dabigatrano etexilato e do dabigatrano

O dabigatrano etexilato e o dabigatrano não são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e não têm efeitos *in vitro* nas enzimas do citocromo P450 humano. Por conseguinte, não são esperadas interações medicamentosas relacionadas com o dabigatrano.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante o tratamento com dabigatrano etexilato.

Gravidez

Os dados relativos à utilização de dabigatrano etexilato em mulheres grávidas são limitados. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. O dabigatrano etexilato não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for claramente necessário.

Amamentação

Não existem dados clínicos sobre o efeito do dabigatrano em bebés durante o aleitamento. O aleitamento deve ser interrompido durante o tratamento com dabigatrano etexilato.

Fertilidade

Não existem dados humanos disponíveis.

Em estudos com animais, foi observado um efeito sobre a fertilidade feminina sob a forma de uma diminuição das implantações e um aumento da perda pré-implantação a 70 mg/kg (representando um nível de exposição plasmática 5 vezes superior ao dos doentes). Não foram observados outros efeitos na fertilidade feminina. Não se registou qualquer influência na fertilidade masculina. Em doses tóxicas para as mães (representando um nível de exposição plasmática 5 a 10 vezes superior ao dos doentes), observou-se uma diminuição do peso corporal do feto e da viabilidade embriofetal, bem como um aumento das variações fetais em ratos e coelhos. No estudo pré e pós-natal, foi observado um aumento da mortalidade fetal em doses tóxicas para as mães (uma dose correspondente a um nível de exposição plasmática 4 vezes superior ao observado em doentes).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O dabigatrano etexilato não tem influência ou tem uma influência negligenciável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O dabigatrano etexilato foi avaliado em estudos clínicos globais em aproximadamente 64.000 doentes; aproximadamente 35 000 doentes foram tratados com dabigatrano etexilato.

Em estudos de prevenção de TEV ativamente controlados, 6.684 doentes foram tratados com 150 mg ou 220 mg dabigatrano etexilato uma vez ao dia.

Os acontecimentos mais frequentemente notificados são hemorragias que ocorrem em aproximadamente 14% dos doentes; a frequência de hemorragias graves (incluindo hemorragias no local da ferida) é inferior a 2%.

Apesar de rara em estudos clínicos, podem ocorrer hemorragias importantes ou graves que, independentemente da localização, podem levar a incapacidades, risco de vida ou mesmo à morte.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 10 apresenta as reações adversas classificadas em classe de sistemas de órgãos (CSO) e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), não conhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 10: Reações adversas.

CSO/Termo preferencial	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Diminuição da hemoglobina	Frequentes
Anemia	Pouco frequentes
Hematócrito diminuído	Pouco frequentes
Trombocitopenia	Raros
Neutropenia	Desconhecido
Agranulocitose	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade ao fármaco	Pouco frequentes
Reação anafilática	Raro
Angioedema	Raro
Urticária	Raro
Erupção cutânea	Raro
Prurido	Raro
Broncoespasmo	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	
Hemorragia intracraniana	Raro
Doenças vasculares	
Hematoma	Pouco frequentes
Hemorragia da ferida	Pouco frequentes
Hemorragia	Raro
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Epistaxe	Pouco frequentes
Hemoptise	Raro
Doenças gastrointestinais	
Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes
Hemorragia rectal	Pouco frequentes
Hemorragia hemorroidária	Pouco frequentes
Diarreia	Pouco frequentes
Náuseas	Pouco frequentes
Vómitos	Pouco frequentes
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera esofágica	Raro
Gastroesofagite	Raro
Doença do refluxo gastroesofágico	Raro
Dor abdominal	Raro
Dispepsia	Raro
Disfagia	Raro

Afeções hepatobiliares	
Alteração da função hepática/Alteração dos testes	Frequentes
Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequentes
Aumento da aspartato aminotransferase	Pouco frequentes
Aumento das enzimas hepáticas	Pouco frequentes
Hiperbilirrubinemia	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Hemorragia cutânea	Pouco frequentes
Alopecia	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Hemartrose	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	
Hemorragia geniturinária, incluindo hematúria	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Hemorragia no local da injeção	Raro
Hemorragia no local de inserção do cateter	Raro
Hemorragia no local de incisão	Raro
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Hemorragia traumática	Pouco frequentes
Hematoma pós-intervenção	Pouco frequentes
Hemorragia pós-intervenção	Pouco frequentes
Perda hemorrágica pós-intervenção	Pouco frequentes
Secreção pela ferida	Pouco frequentes
Hemorragia no local da incisão	Raro
Anemia pós-operatória	Raro
Procedimentos cirúrgicos e médicos	
Drenagem da ferida	Raro
Drenagem pós-intervenção	Raro

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações hemorrágicas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de dabigatrano etexilato pode estar associada a um risco acrescido de hemorragia oculta ou visível de qualquer tecido ou órgão. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo um desfecho fatal) variam de acordo com a localização e o grau ou extensão da hemorragia e/ou anemia. Nos estudos clínicos, as hemorragias nas mucosas (p. ex., gastrointestinais e geniturinárias) foram observadas com maior frequência durante o tratamento prolongado com dabigatrano etexilato, em comparação com o tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito são úteis para detetar hemorragias ocultas. O risco de hemorragias pode ser aumentado em determinados grupos de doentes, p. ex., os doentes com insuficiência renal moderada e/ou em tratamento concomitante que afete a hemóstase ou inibidores fortes da gp-P (ver secção 4.4 Risco hemorrágico). As complicações hemorrágicas podem apresentar-se sob a forma de fraqueza, palidez, tonturas, dores de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável.

Foram notificadas complicações hemorrágicas conhecidas, tais como síndrome do compartimento e falência renal aguda devido a hipoperfusão e nefropatia relacionada com anticoagulantes em doentes com fatores de risco predisponentes, relativamente ao dabigatrano etexilato. Por conseguinte, a possibilidade de hemorragia deve ser considerada na avaliação do estado em qualquer doente anticoagulado. Para os doentes adultos, está disponível um agente de reversão específico para o dabigatrano, o idarucizumab, em caso de hemorragia incontável (ver secção 4.9).

A tabela 11 mostra o número (%) de doentes que sofreram a reação adversa hemorragia durante o período de tratamento na indicação de prevenção primária de TEV após artroplastia total da anca ou

do joelho nos dois estudos clínicos principais, de acordo com a dose.

Tabela 11: Número (%) de doentes que sofreram a reação adversa hemorragia.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg N (%)	Dabigatrano Etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Hemorragia grave	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualquer hemorragia	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocitose e neutropenia

A agranulocitose e a neutropenia foram notificadas muito raramente durante a utilização pós-aprovação do dabigatrano etexilato. Uma vez que as reações adversas são notificadas no contexto da vigilância pós-comercialização a partir de uma população de dimensão incerta, não é possível determinar de forma fiável a sua frequência. A taxa de notificação foi estimada em 7 acontecimentos por 1 milhão de doentes-ano para agranulocitose e em 5 acontecimentos por 1 milhão de doentes-ano para neutropenia.

População pediátrica

A segurança do dabigatrano etexilato no tratamento do TEV e na prevenção do TEV recorrente em doentes pediátricos foi estudada em dois ensaios de fase III (DIVERSITY e 1160.108). No total, 328 doentes pediátricos foram tratados com dabigatrano etexilato. Os doentes receberam doses ajustadas à idade e ao peso de uma formulação adequada à idade de dabigatrano etexilato.

Globalmente, espera-se que o perfil de segurança nas crianças seja o mesmo que nos adultos.

No total, 26% dos doentes pediátricos tratados com dabigatrano etexilato para o TEV e para a prevenção do TEV recorrente sofreram reações adversas.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 12 apresenta as reações adversas identificadas nos estudos no tratamento de TEV e na prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos. Estão classificadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência, utilizando a seguinte classificação: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 12: Reações adversas.

	Frequência
CSO / Termo preferencial	Tratamento do TEV e prevenção do TEV recorrente em doentes pediátricos
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Anemia	Frequentes
Diminuição da hemoglobina	Pouco frequentes
Trombocitopenia	Frequentes
Hematócrito diminuído	Pouco frequentes
Neutropenia	Pouco frequentes
Agranulocitose	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade ao fármaco	Pouco frequentes
Erupção cutânea	Frequentes
Prurido	Pouco frequentes
Reação anafilática	Desconhecido
Angioedema	Desconhecido
Urticária	Frequentes
Broncoespasmo	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	
Hemorragia intracraniana	Pouco frequentes
Vasculopatias	
Hematoma	Frequentes
Hemorragia	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Epistaxe	Frequentes
Hemoptise	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	
Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes
Dor abdominal	Pouco frequentes
Diarreia	Frequentes
Dispepsia	Frequentes
Náuseas	Frequentes
Hemorragia rectal	Pouco frequentes
Hemorragia hemorroidária	Desconhecido
Úlcera gastrointestinal, incluindo	Desconhecido
Gastroesofagite	Pouco frequentes
Doença do refluxo gastroesofágico	Frequentes
Vómitos	Frequentes
Disfagia	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares	
Alteração da função hepática/Alteração	Desconhecido
Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequentes
Aumento da aspartato aminotransferase	Pouco frequentes
Aumento das enzimas hepáticas	Frequentes
Hiperbilirrubinemia	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Hemorragia cutânea	Pouco frequentes
Alopecia	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	

Hemartroses	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	
Hemorragia geniturinária, incluindo	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Hemorragia no local da injeção	Desconhecido
Hemorragia no local de inserção do cateter	Desconhecido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Hemorragia traumática	Pouco frequentes
Hemorragia no local da incisão	Desconhecido

Reações hemorrágicas

Nos dois ensaios de fase III na indicação de tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos, um total de 7 doentes (2,1%) sofreu um acontecimento hemorrágico *major*, 5 doentes (1,5%) sofreram um acontecimento hemorrágico não *major* clinicamente relevante e 75 doentes (22,9%) sofreram um acontecimento hemorrágico *minor*. A frequência dos acontecimentos hemorrágicos foi globalmente mais alta no grupo etário mais velho (12 até <18 anos: 28,6%) do que nos grupos etários mais jovens (nascimento até <2 anos: 23,3%; 2 até <12 anos: 16,2%). As hemorragias *major* ou graves, independentemente da localização, podem resultar em incapacidade, risco de vida ou morte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V

4.9 Sobredosagem

Doses de Dabigatrano etexilato superiores às recomendadas expõem o doente a um risco aumentado de hemorragia.

Em caso de suspeita de sobredosagem, os testes de coagulação podem ajudar a determinar o risco de hemorragia (ver secções 4.4 e 5.1). Um teste quantitativo calibrado de dTT ou medições repetitivas de dTT permitem prever o momento em que determinados níveis de dabigatrano serão atingidos (ver secção 5.1), também no caso de terem sido iniciadas medidas adicionais, p. ex., diálise.

Em caso de anticoagulação excessiva pode ser necessário interromper do tratamento com dabigatrano etexilato. Uma vez que o dabigatrano é excretado predominantemente por via renal, deve ser mantida uma diurese adequada. Como a ligação às proteínas é baixa, o dabigatrano pode ser dialisado; a experiência clínica é limitada para demonstrar a utilidade desta abordagem em estudos clínicos (ver secção 5.2).

Gestão das complicações hemorrágicas

Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento com dabigatrano etexilato deve ser interrompido e a origem da hemorragia deve ser investigada. Dependendo da situação clínica, deve ser efetuado um tratamento de suporte adequado, como hemóstase cirúrgica e reposição do volume sanguíneo, de acordo com o critério do prescriptor.

Para os doentes adultos, em situações em que é necessária uma reversão rápida do efeito anticoagulante do dabigatrano, está disponível o agente de reversão específico (idarucizumab) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do dabigatrano. A eficácia e a segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos (ver secção 4.4).

Podem ser tidos em conta os concentrados de fatores de coagulação (ativados ou não ativados) ou o fator VIIa recombinante. Existem algumas provas experimentais que sustentam o papel destes medicamentos na inversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, mas os dados sobre a sua utilidade em contextos

clínicos e também sobre o possível risco de tromboembolismo de ricochete são muito limitados. Os testes de coagulação podem tornar-se pouco fiáveis após a administração de concentrados de fatores de coagulação sugeridos. Deve ter-se cuidado ao interpretar estes testes. Deve também considerar-se a administração de concentrados de plaquetas nos casos em que exista trombocitopenia ou tenham sido utilizados medicamentos antiplaquetários de ação prolongada. Todos os tratamentos sintomáticos devem ser efetuados de acordo com a opinião do médico.

Dependendo da disponibilidade local, deve ser considerada a consulta de um especialista em coagulação em caso de hemorragias *major*.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, inibidores diretos da trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de ação

O dabigatrano etexilato é uma pequena molécula de pró-fármaco que não exibe atividade farmacológica. Após a administração oral, o dabigatrano etexilato é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrano por hidrólise catalisada pela esterase no plasma e no fígado. O dabigatrano é um potente inibidor direto da trombina, competitivo e reversível, e é o principal metabolito ativo no plasma. Uma vez que a trombina (protease de serina) permite a conversão do fibrinogénio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição impede o desenvolvimento de trombos. O dabigatrano inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina.

Efeitos farmacodinâmicos

Os estudos animais *in vivo* e *ex vivo* demonstraram a eficácia antitrombótica e a atividade anticoagulante do dabigatrano após administração intravenosa e do dabigatrano etexilato após administração oral em vários modelos animais de trombose.

Existe uma correlação clara entre a concentração plasmática de dabigatrano e o grau de efeito anticoagulante com base em estudos de fase II. O dabigatrano prolonga o tempo de trombina (TT), o ECT e o aPTT.

O teste quantitativo calibrado de TT diluído (dT_{TT}) fornece uma estimativa da concentração plasmática de dabigatrano que pode ser comparada com as concentrações plasmáticas esperadas de dabigatrano. Quando o teste dT_{TT} calibrado fornece um resultado de concentração plasmática de dabigatrano igual ou inferior ao limite de quantificação, deve ser considerado um ensaio de coagulação adicional, como o TT, o ECT ou o aPTT.

O ECT pode fornecer uma medida direta da atividade dos inibidores diretos da trombina.

O teste de aPTT está amplamente disponível e fornece uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com o dabigatrano. No entanto, o teste de aPTT tem uma sensibilidade limitada e não é adequado para uma quantificação exata do efeito anticoagulante, especialmente em concentrações plasmáticas elevadas de dabigatrano. Embora os valores elevados de aPTT devam ser interpretados com precaução, um valor elevado de aPTT indica que o doente está anticoagulado.

Em geral, pode assumir-se que estas medidas de atividade anticoagulante podem refletir os níveis de dabigatrano e podem fornecer orientações para a avaliação do risco de hemorragia, ou seja, considera-se que exceder o percentil 90 dos níveis mínimos de dabigatrano ou um ensaio de coagulação como o aPTT medido no mínimo (para os limiares de aPTT, ver secção 4.4, tabela 4) está associado a um risco acrescido de hemorragia.

Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica

A média geométrica do pico da concentração plasmática de dabigatrano em estado estacionário (após o dia 3), medido cerca de 2 horas após a administração de 220 mg de dabigatrano etexilato, foi de 70,8 ng/ml, com um intervalo de 35,2- 162 ng/ml (intervalo de percentis do 25-75). A média geométrica da concentração de vale de dabigatrano, medida no final do intervalo de dosagem (ou seja, 24 horas após uma dose de 220 mg de dabigatrano), foi em média 22,0 ng/ml, com um intervalo de 13,0-35,7 ng/ml (intervalo de percentis 25-75).

Num estudo dedicado exclusivamente a doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina, ClCr 30- 50 ml/min) tratados com dabigatrano etexilato 150 mg uma vez ao dia, a média geométrica da concentração de vale de dabigatrano, medida no final do intervalo de dosagem, foi em média 47,5 ng/ml, com um intervalo de 29,6-72,2 ng/ml (intervalo de percentis 25-75)

Em doentes tratados para prevenção de TEV após artroplastia total da anca ou do joelho com 220 mg de dabigatrano etexilato uma vez ao dia,

- o percentil 90 das concentrações plasmáticas de dabigatrano foi de 67 ng/ml, medido em vale (20- 28 horas após a dose anterior) (ver secção 4.4 e 4.9),
- o percentil 90 do aPTT no vale (20- 28 horas após a dose anterior) foi de 51 segundos, o que corresponderia a 1,3 vezes o limite superior normal.

O ECT não foi medido em doentes tratados para prevenção de TEV após artroplastia total da anca ou do joelho com 220 mg de dabigatrano etexilato uma vez ao dia.

Eficácia e segurança clínica

Origem étnica

Não foram observadas diferenças étnicas clinicamente relevantes entre os doentes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses.

Ensaio clínico na profilaxia do TEV após cirurgia major – artroplastia total

Em 2 grandes ensaios aleatorizados, de grupos paralelos, com dupla ocultação, para confirmação de dose, os doentes que foram sujeitos a cirurgia ortopédica *major* eletiva (um para artroplastia total do joelho e outro para artroplastia total da anca) tomaram dabigatrano etexilato 75 mg ou 110 mg 1-4 horas após a cirurgia seguidos de 150 mg ou 220 mg uma vez ao dia, estando a hemóstase assegurada, ou enoxaparina 40 mg no dia anterior à cirurgia e diariamente a partir daí. A duração do tratamento no ensaio RE-MODEL (artroplastia total do joelho) foi de 6-10 dias e no ensaio RE-NOVATE (artroplastia total da anca) foi de 28-35 dias. Foi tratado um total de 2.076 doentes (joelho) e de 3.494 (anca), respetivamente.

O parâmetro de avaliação primário para ambos os ensaios foi o composto de TEV total (incluindo embolia pulmonar (EP), trombose venosa profunda (TVP) proximal e distal, tanto sintomática como assintomática, detetada através de venografia de rotina) e a mortalidade por qualquer causa. O parâmetro de avaliação secundário, considerado de maior relevância clínica, foi o composto de TEV *major* (incluindo embolia pulmonar e trombose venosa profunda proximal, tanto sintomática como assintomática, detetada através de venografia de rotina) e a mortalidade relacionada com TEV. Os resultados de ambos os ensaios demonstraram que o efeito antitrombótico de dabigatrano etexilato 150 mg e 220 mg não foi estatisticamente inferior ao da enoxaparina no TEV total e mortalidade por qualquer causa. A estimativa pontual da incidência de TEV *major* e mortalidade relacionada com TEV para a dose de 150 mg foi ligeiramente pior do que para a enoxaparina (tabela 13). Foram observados melhores resultados com a dose de 220 mg, em que a estimativa pontual de TEV *major* foi ligeiramente melhor do que com a enoxaparina (tabela 13).

Os estudos clínicos foram realizados numa população de doentes com uma idade média > 65 anos.

Nos estudos clínicos de fase 3 não se verificaram diferenças nos dados de eficácia e segurança entre homens e mulheres.

Na população de doentes estudada no RE-MODEL e no RE-NOVATE (5.539 doentes tratados),

51% sofria concomitantemente de hipertensão, 9% de diabetes, 9% de doença coronária e 20% tinha antecedentes de insuficiência venosa. Nenhuma destas patologias teve impacto sobre os efeitos do dabigatrano na prevenção do TEV ou nas taxas de hemorragia.

Os dados relativos aos parâmetros de avaliação de TEV *major* e de mortalidade relacionada com o TEV foram homogêneos no que respeita ao parâmetro de avaliação primário de eficácia e são apresentados na tabela 13.

Os dados relativos ao parâmetro de avaliação TEV total e mortalidade por qualquer causas são apresentados na tabela 14.

Os dados para os parâmetros de avaliação de hemorragia *major* por adjudicação são apresentados na tabela 15 abaixo.

Tabela 13: Análise do TEV *major* e da mortalidade associada com o TEV durante o período de tratamento nos estudos de cirurgia ortopédica RE-MODEL e RE-NOVATE.

Ensaio	Dabigatrano Etxilato 220 mg	Dabigatrano Etxilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	909	888	917
Incidências (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Rácio de risco superior a 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)
Rácio de risco superior a enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95%	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 14: Análise do TEV total e mortalidade por qualquer causa durante o período de tratamento dos estudos em cirurgia ortopédica RE-NOVATE e RE-MODEL.

Ensaio	Dabigatrano Etxilato 220 mg	Dabigatrano Etxilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	880	874	897
Incidências (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Rácio de risco superior a enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95%	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (joelho)			
N	503	526	512
Incidências (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Rácio de risco superior a enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95%	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabela 15: Acontecimentos hemorrágicos *major* por tratamento nos estudos individuais RE-MODEL e RE-NOVATE.

Ensaio	Dabigatrano Etxilato 220 mg	Dabigatrano Etxilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
Doentes tratados N	1.146	1.163	1.154

Número de acontecimentos hemorrágicos <i>major</i> N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (joelho)			
Doentes tratados N	679	703	694
Número de acontecimentos hemorrágicos <i>major</i> N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Estudos clínicos na prevenção do tromboembolismo em doentes com próteses valvulares cardíacas

Um estudo de fase II avaliou o dabigatrano etexilato e a varfarina num total de 252 doentes com cirurgia recente de substituição da válvula cardíaca mecânica (ou seja, durante o período de internamento em curso) e doentes submetidos a substituição da válvula cardíaca mecânica há mais de três meses. Foram observados mais acontecimentos tromboembólicos (maioritariamente AVC e trombose de prótese valvular sintomática/assintomática) e mais acontecimentos hemorrágicos com o dabigatrano etexilato do que com a varfarina. Nos doentes recentemente submetidos a cirurgia, a hemorragia *major* manifestou-se predominantemente como derrame pericárdico hemorrágico, especificamente nos doentes que iniciaram o dabigatrano etexilato logo (ou seja, no dia 3) após a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica (ver secção 4.3).

População pediátrica

Estudos clínicos na profilaxia do TEV após uma grande cirurgia de substituição da articulação

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com dabigatrano etexilato em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de acontecimentos tromboembólicos para a indicação de prevenção primária de TEV em doentes submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos

O estudo DIVERSITY foi realizado com o objetivo de demonstrar a eficácia e a segurança do dabigatrano etexilato em comparação com o tratamento padrão de TEV em doentes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos de idade. de não inferioridade, aberto, aleatorizado e com grupos paralelos. Os doentes inscritos foram aleatorizados num esquema de 2:1 para uma formulação apropriada à idade (cápsulas, granulado revestido ou solução oral) de dabigatrano etexilato (doses ajustadas à idade e ao peso) ou para o tratamento padrão composto por heparinas de baixo peso molecular (HBPM), antagonistas da vitamina K (AVK) ou fondaparinux (1 doente de 12 anos de idade). O parâmetro de avaliação primário foi um parâmetro de avaliação composto de doentes com resolução completa do trombo, livres de TEV recorrentes e livres de mortalidade relacionada com TEV. Os critérios de exclusão incluíram meningite ativa, encefalite e abscesso intracraniano.

No total, 267 doentes foram aleatorizados. Destes, 176 doentes foram tratados com dabigatrano etexilato e 90 doentes de acordo com o tratamento padrão (1 doente aleatorizado não foi tratado). 168 doentes tinham entre 12 e menos de 18 anos de idade, 64 doentes tinham entre 2 e menos de 12 anos e 35 doentes tinham menos de 2 anos.

Dos 267 doentes aleatorizados, 81 doentes (45,8%) no grupo do dabigatrano etexilato e 38 doentes (42,2%) no grupo de tratamento padrão cumpriram os critérios para o parâmetro de avaliação primário composto (resolução completa do trombo, ausência de TEV recorrente e ausência de TEV relacionado com a mortalidade). A diferença de taxa correspondente demonstrou a não-inferioridade do dabigatrano etexilato em relação ao tratamento padrão. De um modo geral, também foram observados resultados consistentes entre subgrupos: não houve diferenças significativas no efeito do tratamento para os subgrupos por idade, sexo, região e presença de determinados fatores de risco. Para os 3 diferentes estratos etários, as proporções de doentes que atingiram o parâmetro de avaliação primário de eficácia nos grupos dabigatrano etexilato e tratamento padrão, respetivamente, foram 13/22 (59,1%) e 7/13 (53,8%)

nos doentes desde o nascimento até < 2 anos de idade, 21/43 (48,8%) e 12/21 (57,1%) nos doentes entre 2 e < 12 anos de idade, e 47/112 (42,0%) e 19/56 (33,9%) nos doentes com idade entre 12 e < 18 anos.

Foram notificadas hemorragias *major* em 4 doentes (2,3%) no grupo do dabigatrano etexilato e em 2 doentes (2,2%) no grupo de tratamento padrão. Não houve diferença estatisticamente significativa no tempo até ao primeiro evento hemorrágico *major*. Trinta e oito doentes (21,6%) no braço do dabigatrano etexilato e 22 doentes (24,4%) no braço do tratamento padrão sofreram qualquer evento hemorrágico adjudicado, a maioria classificado como *minor*. O parâmetro de avaliação combinado de evento hemorrágico *major* adjudicado (MBE) ou hemorragia clinicamente relevante não *major* (CRNM) (em tratamento) foi registado em 6 (3,4%) doentes no grupo do dabigatrano etexilato e em 3 (3,3%) doentes no grupo tratamento padrão.

Foi realizado um estudo prospetivo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, de coorte prospetiva de segurança de braço único e de fase III (1160.108) para avaliar a segurança do dabigatrano etexilato na prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos de idade. Os doentes que precisavam de anticoagulação adicional devido à presença de um fator de risco clínico depois de completarem o tratamento inicial para o TEV confirmado (durante pelo menos 3 meses) ou depois de completarem o estudo DIVERSITY foram autorizados a ser incluídos no estudo. Os doentes elegíveis receberam doses ajustadas à idade e ao peso de uma formulação adequada à idade (cápsulas, péletes revestidos ou solução oral) de dabigatrano etexilato até à resolução do fator de risco clínico, ou até um máximo de 12 meses. Os parâmetros de avaliação primários do estudo incluíram a recorrência de TEV, acontecimentos hemorrágicos *major* e *minor* e a mortalidade (global e relacionada com acontecimentos trombóticos ou tromboembólicos) aos 6 e 12 meses. Os acontecimentos resultantes foram adjudicados por um comité de adjudicação independente em ocultação.

No total, foram admitidos 214 doentes no estudo; entre eles 162 doentes no grupo etário 1 (de 12 a menores de 18 anos de idade), 43 doentes no grupo etário 2 (de 2 a menores de 12 anos de idade) e 9 doentes no grupo etário 3 (do nascimento a menores de 2 anos de idade). Durante o período de tratamento, 3 doentes (1,4%) tiveram um TEV recorrente confirmado por adjudicação nos primeiros 12 meses após o início do tratamento. Os acontecimentos hemorrágicos confirmados por adjudicação durante o período de tratamento foram registados em 48 doentes (22,5%) nos primeiros 12 meses. A maioria dos acontecimentos hemorrágicos foram ligeiros. Em 3 doentes (1,4%), ocorreu um evento hemorrágico *major* confirmado por adjudicação nos primeiros 12 meses. Em 3 doentes (1,4%), foi notificada uma hemorragia CRNM confirmada por adjudicação nos primeiros 12 meses. Não ocorreram mortes durante o tratamento. Durante o período de tratamento, 3 doentes (1,4%) desenvolveram síndrome pós-trombótica (SPT) ou tiveram agravamento da SPT nos primeiros 12 meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o dabigatrano etexilato é rápida e completamente convertido em dabigatrano, que é a forma ativa no plasma. A clivagem do pró-fármaco dabigatrano etexilato por hidrólise catalisada pela esterase no princípio ativo dabigatrano é a reação metabólica predominante. A biodisponibilidade absoluta do dabigatrano após a administração oral de dabigatrano etexilato foi de aproximadamente 6,5 %. Após a administração oral de dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético do dabigatrano no plasma caracteriza-se por um rápido aumento das concentrações plasmáticas, com a $C_{máx}$ a ser atingida nas 0,5 e 2,0 horas após a administração.

Absorção

Um estudo que avaliou a absorção pós-operatória do dabigatrano etexilato, 1-3 horas após a cirurgia, demonstrou uma absorção relativamente lenta em comparação com a absorção em voluntários saudáveis, apresentando um perfil de concentração plasmática-tempo ligeiro sem concentrações plasmáticas pico elevadas. As concentrações plasmáticas pico são atingidas 6 horas após a administração num período pós-operatório devido a fatores contribuintes como a anestesia, a paresia gastrointestinal e os efeitos cirúrgicos independentes da formulação oral do medicamento. Num estudo posterior foi demonstrado a absorção lenta e retardada está normalmente presente apenas no dia da cirurgia. Nos dias seguintes, a absorção do dabigatrano é rápida, com concentrações plasmáticas pico atingidas 2 horas após a administração do medicamento.

A ingestão de alimentos não afeta a biodisponibilidade do dabigatrano etexilato, mas aumenta em 2 horas o tempo até as concentrações plasmáticas pico.

A $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC foram proporcionais à dose.

A biodisponibilidade oral pode ser superior em 75% após uma dose única e em 37% no estado estacionário, em comparação com a formulação de referência em cápsula, quando os péletes forem ingeridos sem o invólucro da cápsula de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Por conseguinte, a integridade das cápsulas de HPMC deve ser sempre preservada na utilização clínica para evitar um aumento não intencional da biodisponibilidade do dabigatrano etexilato (ver secção 4.2).

Distribuição

Observou-se uma baixa taxa de ligação, independente da concentração do dabigatrano às proteínas plasmáticas humanas (34- 35%),. O volume de distribuição do dabigatrano de 60-70 l excedeu o volume de água corporal total, indicando uma distribuição tecidual moderada .

Biotransformação

O metabolismo e a excreção do dabigatrano foram estudados após administração de uma dose intravenosa única de dabigatrano marcado radioativamente em indivíduos saudáveis do sexo masculino. Após uma dose intravenosa, a radioatividade derivada do dabigatrano foi eliminada principalmente na urina (85%). A excreção fecal representou 6% da dose administrada. A recuperação da radioatividade total variou entre 88- 94% da dose administrada até 168 horas após a dose.

O dabigatrano é sujeito a conjugação, originando acilglucoronidos farmacologicamente ativos. Existem quatro isómeros de posição, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucoronido, cada dos quais contribuindo para menos de 10% do total de dabigatrano no plasmático. Apenas foi possível detetar vestígios de outros metabolitos através de métodos analíticos altamente sensíveis. O dabigatrano é eliminado principalmente na forma inalterada na urina, a uma taxa de aproximadamente 100 ml/min correspondente à taxa de filtração glomerular.

Eliminação

As concentrações plasmáticas de dabigatrano mostraram um declínio biexponencial com uma semivida terminal média de 11 horas em indivíduos idosos e saudáveis. Após doses múltiplas, foi observada uma semivida terminal de cerca de 12-14 horas. A semivida foi independente da dose. A semivida é prolongada se a função renal estiver comprometida, como mostra a tabela 16.

Populações especiais

Insuficiência renal

Nos estudos de fase I, a exposição (AUC) do dabigatrano após a administração oral de dabigatrano etexilato é aproximadamente 2,7 vezes superior em voluntários adultos com insuficiência renal moderada (ClCr entre 30 e 50 ml/min) do que nos voluntários sem insuficiência renal.

Num pequeno número de voluntários adultos com insuficiência renal grave (ClCr 10-30 ml/min), a exposição (AUC) ao dabigatrano foi aproximadamente 6 vezes superior e a semivida aproximadamente 2 vezes mais longa do que a observada numa população sem insuficiência renal (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Tabela 16: Semivida do dabigatrano total em indivíduos saudáveis e indivíduos com função renal diminuída.

Taxa de filtração glomerular (ClCr,) [ml/min]	gMédia (gCV%; intervalo) semivida [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)

Adicionalmente, a exposição ao dabigatrano (em vale e em pico) foi avaliada num estudo de farmacocinética prospetivo, aberto, aleatorizado, em doentes com FANV com compromisso renal grave (definido como depuração da creatinina [ClCr] de 15-30 ml/min) a tomar 75 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia. Este regime resultou numa média geométrica de concentração de vale de 155 ng/ml (gCV de 76,9 %), medida imediatamente antes da administração da dose seguinte e numa média geométrica da concentração em pico de 202 ng/ml (gCV de 70,6 %) medida duas horas após a administração da última dose.

A depuração do dabigatrano por hemodiálise foi estudada em 7 doentes adultos com doença renal em fase terminal (ESRD) sem fibrilhação auricular. A diálise foi conduzida a um débito de dialisado de 700 ml/min, com duração de quatro horas, e a um débito sanguíneo de 200 ml/min ou de 350-390 ml/min. Isto resultou na remoção de 50% a 60%, respetivamente, das concentrações de dabigatrano. A quantidade de substância depurada por diálise é proporcional ao débito sanguíneo, até um débito de 300 ml/min. A atividade anticoagulante do dabigatrano diminuiu com a diminuição das concentrações plasmáticas e a relação farmacocinética/farmacodinâmica não foi afetada pelo procedimento.

Doentes idosos

Estudos farmacocinéticos específicos de fase I em idosos demonstraram um aumento de 40% a 60% na AUC e superior a 25% na C_{máx} em comparação com indivíduos jovens.

O efeito da idade na exposição ao dabigatrano foi confirmado no estudo RE-LY, com uma concentração de vale cerca de 31% superior nos indivíduos com idade ≥75 anos e cerca de 22% inferior nos indivíduos <65 anos comparados com indivíduos entre 65 e 75 anos (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Não foram observadas alterações na exposição ao dabigatrano em 12 indivíduos adultos com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) quando comparados com 12 controlos (ver secções 4.2 e 4.4).

Peso corporal

As concentrações mínimas de dabigatrano foram cerca de 20 % inferiores em doentes adultos com um peso corporal > 100 kg quando comparados com os doentes de peso entre 50-100 kg. A maioria (80,8%) dos indivíduos encontrava-se na categoria ≥ 50 kg e < 100 kg, não tendo sido detetada qualquer diferença evidente (ver secções 4.2 e 4.4). Os dados clínicos disponíveis em doentes adultos com <50 kg são limitados.

Sexo

A exposição à substância ativa nos estudos de prevenção primária do TEV foi cerca de 40% a 50% superior nos doentes do sexo feminino, não sendo recomendado qualquer ajuste da dose.

Origem étnica

Não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes entre os doentes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses relativamente à farmacocinética e farmacodinâmica do dabigatrano.

População pediátrica

A administração oral de dabigatrano etexilato de acordo com o algoritmo de dosagem definido pelo protocolo resultou numa exposição dentro do intervalo observado em adultos com TVP/EP.

Com base na análise agrupada dos dados farmacocinéticos dos estudos DIVERSITY e 1160.108, as exposições geométricas médias observadas foram de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml e 99,1 ng/ml em doentes pediátricos com TEV de 0 a <2 anos de idade, de 2 a <12 anos de idade e de 12 a <18 anos de idade, respetivamente.

Interações farmacocinéticas

Os estudos de interação *in vitro* não revelaram qualquer inibição ou indução das principais isoenzimas do citocromo P450. Este facto foi confirmado por estudos *in vivo* com voluntários saudáveis, que não revelaram qualquer interação entre este tratamento e as seguintes substâncias ativas: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interação com o transportador gp-P) e diclofenac (CYP2C9).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os ser humano, segundo os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de dose repetida deveram-se ao efeito farmacodinâmico exagerado do dabigatrano.

Foi observado um efeito na fertilidade feminina expresso numa diminuição das implantações e um aumento da perda pré-implantação a 70 mg/kg (5 vezes o nível de exposição plasmática em doentes). Em doses tóxicas para as progenitoras (5 a 10 vezes o nível de exposição plasmática em doentes), observou-se uma diminuição do peso corporal e da viabilidade fetal, bem como um aumento das variações fetais em ratos e coelhos. No estudo pré e pós-natal, foi observado um aumento da mortalidade fetal em doses tóxicas para as mães (uma dose correspondente a um nível de exposição plasmática 4 vezes superior ao observado nos doentes).

Num estudo de toxicidade juvenil efetuado em ratos Wistar Han, a mortalidade foi associada a acontecimentos hemorrágicos em exposições semelhantes, nas quais se observaram hemorragias em animais adultos. Tanto em ratos adultos como em ratos jovens, considera-se que a mortalidade está relacionada com a atividade farmacológica exagerada do dabigatrano em associação com o esforço de forças mecânicas durante a dosagem e o manuseamento. Os dados do estudo de toxicidade em juvenis não indicaram uma sensibilidade acrescida em termos de toxicidade, nem qualquer toxicidade específica dos animais juvenis.

Em estudos de toxicologia ao longo da vida em ratos e ratazanas, não foram encontradas provas de um potencial tumorigénico do dabigatrano até doses máximas de 200 mg/kg.

O dabigatrano, a parte ativa do dabigatrano etexilato, sob a forma de mesilato, é persistente no ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Ácido tartárico
Hidroxipropilcelulose
Talco
Hipromelose

Invólucro da cápsula

Cloreto de potássio
Carragenina
Dióxido de titânio (E171)
Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Blister

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister

Blister em OPA-Alu-PVC/Alu contendo 10, 30 ou 60 cápsulas.

Blisters de dose unitária em OPA-Alu-PVC/Alu perfurados contendo 10 x 1, 30 x 1 e 60 x 1 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPANHA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1769/001
EU/1/23/1769/002
EU/1/23/1769/003
EU/1/23/1769/004
EU/1/23/1769/005
EU/1/23/1769/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 Fevereiro 2024

Data da última renovação:

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informações pormenorizadas sobre este medicamento estão disponíveis no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 110 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 110 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura

Tamanho 1 (aproximadamente 19 mm), tampa opaca azul-clara e corpo opaco azul-claro, cápsula cheia de péletes esbranquiçados a amarelados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção primária de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho .

Prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular (FANV), com um ou mais fatores de risco, tais como AVC prévio ou ataque isquémico transitório (AIT); idade ≥ 75 anos; insuficiência cardíaca (Classe NYHA \geq II); diabetes mellitus; hipertensão arterial.

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP), e prevenção de recorrências

TVP e EP em adultos.

Tratamento do TEV e prevenção do TEV recorrente em doentes pediátricos desde o nascimento até aos menos de 18 anos de idade.

Para formas de dosagem adequadas à idade, ver secção 4.2.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As cápsulas de dabigatrano etexilato Leon Farma podem ser utilizadas em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 8 anos que consigam engolir as cápsulas inteiras. A dose indicada na tabela de dosagem relevante de uma formulação deve ser prescrita com base no peso e na idade da criança. Existem outras formas de dosagem adequadas à idade disponíveis no mercado, para o tratamento de crianças com menos de 8 anos de idade:

- Outras formas farmacêuticas podem ser mais apropriadas para administração a esta população, tais como péletes revestidos que podem ser utilizados em crianças com idade inferior a 12 anos, logo que a criança seja capaz de engolir alimentos moles.
- Outras formas farmacêuticas, como pó e solvente para solução oral, só devem ser utilizadas em crianças com menos de 1 ano de idade.

Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica

As doses recomendadas de dabigatrano etexilato e a duração da terapêutica para a prevenção

primária do TEV em cirurgia ortopédica são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Recomendações de dose e duração da terapia para prevenção primária de TEV em cirurgia ortopédica.

	Início do tratamento no dia da cirurgia 1- 4 horas após a conclusão da cirurgia	Início da dose de manutenção no primeiro dia após a cirurgia	Duração da dose de manutenção
Doentes após artroplastia eletiva do joelho	uma cápsula única de 110 mg de dabigatrano etexilato	220 mg de dabigatrano etexilato uma vez ao dia, tomados como 2 cápsulas de 110 mg	10 dias
Doentes após artroplastia eletiva da anca			28- 35 dias
<i>Redução da dose recomendada</i>			
Doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina, (ClCr 30-50 ml/min))	uma cápsula única de 75 mg de dabigatrano etexilato	150 mg de dabigatrano etexilato uma vez ao dia, tomados como 2 cápsulas de 75 mg	10 dias (artroplastia total do joelho) ou 28- 35 dias (artroplastia total da anca)
Doentes que tomam concomitantemente verapamilo*, amiodarona, quinidina			
Doentes com idade igual ou superior a 75 anos			

*Para doentes com compromisso renal moderado tratados concomitantemente com verapamilo, ver Populações especiais

Para ambas as cirurgias, se a hemóstase não for assegurada, o início do tratamento deve ser adiado. Se o tratamento não for iniciado no dia da cirurgia, o tratamento deve ser iniciado com 2 cápsulas uma vez ao dia.

Avaliação da função renal antes e durante o tratamento com dabigatrano etexilato

Em todos os doentes e especialmente nos idosos (> 75 anos), uma vez que a insuficiência renal pode ser frequente neste grupo etário:

- A função renal deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (ClCr) antes do início do tratamento com dabigatrano etexilato para excluir doentes com insuficiência renal grave (ou seja, ClCr < 30 ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).
- A função renal deve também ser avaliada quando se suspeita de uma diminuição da função renal durante o tratamento (p. ex., hipovolemia, desidratação e em caso de utilização concomitante de determinados medicamentos).

O método a utilizar para estimar a função renal (ClCr em ml/min) é o método de Cockcroft-Gault.

Omissão de dose

Recomenda-se a continuação das restantes doses diárias de dabigatrano etexilato à mesma hora do dia seguinte.

Não devem ser tomadas doses duplas para compensar doses individuais falhadas.

Descontinuação do dabigatrano etexilato

O tratamento com dabigatrano etexilato não deve ser interrompido sem aconselhamento médico. Os doentes devem ser instruídos a contactar o médico assistente se desenvolverem sintomas gastrointestinais, tais como dispepsia (ver secção 4.8).

Substituição

Tratamento com Dabigatrano etexilato para anticoagulante parentérico:
Recomenda-se que se aguarde 24 horas após a última dose antes de mudar de dabigatrano etexilato para um anticoagulante parentérico (ver secção 4.5).

Anticoagulantes parenterais para o dabigatrano etexilato:
A terapêutica anticoagulante administrada por via parentérica deve ser descontinuada e o dabigatrano etexilato deve ser iniciado 0- 2 horas antes da hora prevista para a próxima dose da terapêutica alternativa, ou no momento da descontinuação em caso de tratamento contínuo (p. ex., heparina não fracionada (HNF) intravenosa) (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

O tratamento com dabigatrano etexilato em doentes com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) está contraindicado (ver secção 4.3).

Em doentes com compromisso renal moderado (ClCr 30- 50 ml/min), recomenda-se uma redução da dose (ver tabela 1 acima e secções 4.4 e 5.1).

Utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores ligeiros a moderados da glicoproteína-P (gp-P), ou seja, amiodarona, quinidina ou verapamilo

A dose deve ser reduzida como indicado na tabela 1 (ver também secções 4.4 e 4.5). Nesta situação, o dabigatrano etexilato e estes medicamentos devem ser tomados ao mesmo tempo.

Em doentes com compromisso renal moderado e tratados concomitantemente com verapamilo, deve ser considerada uma redução da dose de dabigatrano etexilato para 75 mg por dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos

Para doentes idosos > 75 anos, recomenda-se uma redução da dose (ver tabela 1 acima e secções 4.4 e 5.1).

Peso

Existe uma experiência clínica muito limitada em doentes com peso corporal < 50 kg ou > 110 kg na posologia recomendada. Tendo em conta os dados clínicos e cinéticos disponíveis, não é necessário qualquer ajustamento (ver secção 5.2), mas recomenda-se uma vigilância clínica apertada (ver secção 4.4).

Sexo

Não é necessário qualquer ajuste de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de dabigatrano etexilato na população pediátrica para a indicação de prevenção primária de TEV em doentes submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho .

Prevenção do AVC e da embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco (prevenção do AVC na FA)

Tratamento da TVP e da EP, e prevenção da TVP recorrente e da EP em adultos (TVP/EP)

As doses recomendadas de dabigatrano etexilato nas indicações prevenção do AVC na FA, TVP e EP são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2: Doses recomendadas para prevenção do AVC na FA, TVP e EP.

	Dose recomendada
Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco (prevenção do AVC na FA)	300 mg de dabigatrano etexilato tomados como uma cápsula de 150 mg duas vezes ao dia
Tratamento da TVP e da EP e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos (TVP/EP)	300 mg de dabigatrano etexilato na forma de uma cápsula de 150 mg duas vezes ao dia após tratamento com um anticoagulante parentérico durante pelo menos 5 dias
<u>Redução da dose recomendada</u>	
Doentes com idade \geq 80 anos	A dose diária de 220 mg de dabigatrano etexilato tomada como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia
Doentes que recebem verapamilo concomitantemente	
<u>Redução da dose a considerar</u>	
Doentes entre 75- 80 anos	A dose diária de 300 mg ou 220 mg de dabigatrano etexilato deve ser selecionada com base numa avaliação individual do risco tromboembólico e do risco de hemorragia
Doentes com compromisso renal moderado (ClCr 30- 50 ml/min)	
Doentes com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico	
Outros doentes com risco acrescido de hemorragia	

Para a TVP/EP, a recomendação para a utilização de 220 mg de dabigatrano etexilato tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia baseia-se em análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas e não foi estudada neste contexto clínico. Ver mais abaixo e as secções 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2.

Em caso de intolerância ao dabigatrano etexilato, os doentes devem ser instruídos para consultarem imediatamente o seu médico assistente, a fim de serem transferidos para opções de tratamento alternativas aceitáveis para a prevenção do AVC e da embolismo sistémico associada à fibrilhação auricular ou à TVP/EP.

Avaliação da função renal antes e durante o tratamento com dabigatrano etexilato

Em todos os doentes e especialmente nos idosos (> 75 anos), dado que o compromisso renal pode ser frequente neste grupo etário:

- A função renal deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (ClCr) antes do início do tratamento com dabigatrano etexilato para excluir doentes com insuficiência renal grave (ou seja, ClCr < 30 ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).
- A função renal deve também ser avaliada quando se suspeita de uma diminuição da função renal durante o tratamento (p. ex., hipovolemia, desidratação e em caso de utilização concomitante de determinados medicamentos).

Requisitos adicionais em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e em doentes com idade superior a 75 anos:

- A função renal deve ser avaliada durante o tratamento com dabigatrano etexilato pelo menos uma vez por ano ou com maior frequência, conforme necessário, em determinadas situações clínicas em que se suspeite que a função renal possa diminuir ou deteriorar-se (p. ex., hipovolemia, desidratação e em caso de utilização concomitante de determinados medicamentos).

O método a utilizar para estimar a função renal (ClCr em ml/min) é o método de Cockcroft-Gault.

Duração de utilização

A duração de utilização do dabigatrano etexilato nas indicações prevenção do AVC na FA, TVP e EP é apresentada na tabela 3.

Tabela 3: Duração de utilização para prevenção do AVC na FA e TVP/EP.

Indicação	Duração da utilização
Prevenção do AVC na FA	A terapêutica deve ser continuada a longo prazo.
TVP/EP	A duração do tratamento deve ser determinada individualmente após uma avaliação cuidadosa do benefício do tratamento relativamente ao risco de hemorragia (ver secção 4.4). O tratamento de curta duração (pelo menos 3 meses) deve ter por basear fatores de risco transitórios (p. ex., cirurgia recente, traumatismo, imobilização) e o tratamento prolongado deve basear-se em fatores de risco permanentes ou TVP ou EP idiopáticos.

Omissão de dose

Uma dose de dabigatrano etexilato que tenha sido esquecida pode ser tomada até 6 horas antes da próxima dose programada. A partir de 6 horas antes da dose seguinte, a dose esquecida deve ser omitida. Não deve ser tomada uma dose a dobrar para compensar uma dose individual que tenha sido omitida.

Descontinuação do dabigatrano etexilato

O tratamento com dabigatrano etexilato não deve ser interrompido sem aconselhamento médico. Os doentes devem ser instruídos a contactar o médico assistente se desenvolverem sintomas gastrointestinais, tais como dispepsia (ver secção 4.8).

Substituição

De dabigatrano etexilato por anticoagulantes administrados por via parentérica:
Recomenda-se que se aguarde 12 horas após a última dose antes de substituir o dabigatrano etexilato por um anticoagulante administrado por via parentérica (ver secção 4.5).

De anticoagulantes administrados por via parentérica pelo dabigatrano etexilato:
A terapêutica anticoagulante administrada por via parentérica deverá ser descontinuada e o dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0- 2 horas antes da hora prevista para a próxima dose da terapêutica alternativa, ou no momento da descontinuação em caso de tratamento contínuo (p. ex., heparina não fracionada (HNF) administrada por via intravenosa) (ver secção 4.5).

De dabigatrano etexilato por antagonistas da Vitamina K (AVK):
O tempo de início do AVK deverá ser ajustada com base na ClCr da seguinte forma:

- ClCr \geq 50 ml/min, o AVK deverá ser iniciado 3 dias antes da descontinuação de dabigatrano etexilato
- ClCr \geq 30- < 50 ml/min, o AVK deverá ser iniciado 2 dias antes da descontinuação de dabigatrano etexilato

Uma vez que dabigatrano etexilato pode afetar a razão normalizada internacional (INR), o INR refletirá melhor o efeito do AVK apenas depois de o dabigatrano etexilato ter sido interrompido durante pelo menos 2 dias. Até lá, os valores do INR devem ser interpretados com precaução.

Do AVK para dabigatrano etexilato:
O AVK deve ser interrompido. Dabigatrano etexilato pode ser administrado assim que o INR for < 2,0.

Cardioversão (prevenção do AVC na FA)

Os doentes podem continuar a tomar dabigatrano etexilato enquanto estão a ser submetidos a cardioversão.

Ablação por cateter para fibrilhação auricular (prevenção do AVC na FA)

Não existem dados disponíveis para o tratamento com dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia.

Intervenção coronária percutânea (ICP) com colocação de stent (prevenção do AVC na FA)

Os doentes com fibrilhação auricular não valvular que são submetidos a uma ICP com stent podem ser tratados com dabigatrano etexilato em combinação com antiagregantes plaquetários após ter sido alcançada a hemóstase (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos

Para alterações de dose nesta população, ver tabela 2 acima.

Doentes com risco de hemorragia

Os doentes com risco de hemorragia aumentado (ver secções 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2) devem ser alvo de monitorização clínica rigorosa (com pesquisa de sinais de hemorragia ou anemia). O ajuste posológico deve ser definido de acordo com o critério do médico, após avaliação do potencial benefício e risco para cada doente (ver tabela 2 acima). Um teste de coagulação (ver secção 4.4) pode ajudar a identificar os doentes com um risco acrescido de hemorragia causado por uma exposição excessiva ao dabigatrano. Quando é identificada a exposição excessiva ao dabigatrano em doentes com elevado risco de hemorragia, recomenda-se uma dose reduzida de 220 mg tomada como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia. Em caso de hemorragia clinicamente relevante, o tratamento deve ser interrompido.

Nos indivíduos com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico, poderá ser considerada uma redução de dose devido ao risco elevado de hemorragia gastrointestinal *major* (ver tabela 2 acima e secção 4.4).

Compromisso renal

O tratamento com dabigatrano etexilato em doentes com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) é contraindicado (ver secção 4.3).

Não são necessários quaisquer ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro (ClCr 50- ≤ 80 ml/min). Nos doentes com compromisso renal moderado (ClCr 30- 50 ml/min), a dose recomendada de dabigatrano etexilato é também de 300 mg tomados como uma cápsula de 150 mg duas vezes ao dia. No entanto, para os doentes com elevado risco de hemorragia, deve ser considerada uma redução da dose de dabigatrano etexilato para 220 mg tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia (ver secções 4.4 e 5.2). Recomenda-se uma monitorização clínica rigorosa nos doentes com compromisso renal.

Utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores ligeiros a moderados da glicoproteína-P (gp-P), ou seja, amiodarona, quinidina ou verapamilo

Não são necessários ajustes posológicos para a utilização concomitante de amiodarona ou quinidina (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

São recomendadas reduções da dose nos doentes que recebem concomitantemente verapamilo (ver tabela 2 acima e secções 4.4 e 4.5). Nesta situação, o dabigatrano etexilato e o verapamilo devem ser tomados em simultâneo.

Peso

Não é necessário qualquer ajuste de dose (ver secção 5.2), mas recomenda-se uma vigilância clínica rigorosa em doentes com um peso corporal < 50 kg (ver secção 4.4).

Sexo

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe uma utilização relevante do dabigatrano etexilato na população pediátrica para a indicação de prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV.

Tratamento do TEV e prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos

Para o tratamento de TEV em doentes pediátricos, o tratamento deve ser iniciado após o tratamento com um anticoagulante parentérico durante, pelo menos, 5 dias. Para a prevenção de TEV recorrentes, o tratamento deve ser iniciado após o tratamento anterior.

As cápsulas de dabigatrano etexilato devem ser tomadas duas vezes ao dia, uma dose de manhã e uma dose à noite, aproximadamente à mesma hora todos os dias. O intervalo de dosagem deve ser o mais próximo possível a 12 horas.

A dose recomendada de cápsulas de dabigatrano etexilato baseia-se no peso e na idade do doente, conforme indicado na tabela 4. A dose deve ser ajustada de acordo com o peso e a idade à medida que o tratamento progride.

Para combinações de peso e idade não listadas na tabela de dosagem, não pode ser fornecida nenhuma recomendação de dosagem.

Tabela 4: Dose única e dose diária de dabigatrano etexilato em miligramas (mg) por peso em quilogramas (kg) e idade em anos do doente.

Combinações de peso/idade		Dose única em mg	Dose diária total em mg
Peso em kg	Idade em anos		
11 a < 13	8 a < 9	75	150
13 a < 16	8 a < 11	110	220
16 a < 21	8 a < 14	110	220
21 a < 26	8 a < 16	150	300
26 a < 31	8 a < 18	150	300
31 a < 41	8 a < 18	185	370
41 a < 51	8 a < 18	220	440
51 a < 61	8 a < 18	260	520
61 a < 71	8 a < 18	300	600
71 a < 81	8 a < 18	300	600
> 81	10 a < 18	300	600

Doses únicas que requerem combinações de mais de uma cápsula:

- 300 mg: duas cápsulas de 150 mg ou quatro cápsulas de 75 mg
 260 mg: uma cápsula de 110 mg e outra de 150 mg ou uma cápsula de 110 mg e duas cápsulas de 75 mg
 220 mg: na forma de duas cápsulas de 110 mg
 185 mg: na forma de uma cápsula de 75 mg e outra de 110 mg
 150 mg: na forma de uma cápsula de 150 mg ou duas cápsulas de 75 mg

Avaliação da função renal antes e durante o tratamento

Antes do início do tratamento, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser calculada utilizando a fórmula de Schwartz (o método utilizado para a avaliação da creatinina deve ser verificado com o laboratório local).

O tratamento com dabigatrano etexilato em doentes pediátricos com TFGe < 50 ml/min/1,73 m² é contraindicado (ver secção 4.3).

Os doentes com uma TFGe ≥ 50 ml/min/1,73 m² devem ser tratados com a dose de acordo com a tabela 4.

Durante o tratamento, a função renal deve ser avaliada em determinadas situações clínicas em que se suspeita que a função renal possa diminuir ou deteriorar-se (tais como hipovolemia, desidratação e com determinados medicamentos concomitantes, etc.).

Duração da utilização

A duração da terapêutica deve ser individualizada com base na avaliação do risco-benefício.

Omissão de dose

Uma dose de dabigatrano etexilato que tenha sido esquecida pode ser tomada até 6 horas antes da próxima dose programada. A partir de 6 horas antes da dose seguinte, a dose esquecida deve ser omitida. Não deve ser tomada uma dose a dobrar para compensar uma dose individual que tenha sido omitida

Descontinuação do dabigatrano etexilato

O tratamento com dabigatrano etexilato não deve ser interrompido sem aconselhamento médico. Os doentes ou os seus prestadores de cuidados devem ser instruídos para contactar o médico assistente se o doente desenvolver sintomas gastrointestinais, como dispepsia (ver secção 4.8).

Substituição

De dabigatrano etexilato por anticoagulantes administrados por via parentérica:
Recomenda-se que se aguarde 12 horas após a última dose antes de substituir o dabigatrano etexilato por um anticoagulante administrado por via parentérica (ver secção 4.5).

De anticoagulantes administrados por via parentérica pelo dabigatrano etexilato:
A terapêutica anticoagulante administrada por via parentérica deverá ser descontinuada e o dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0- 2 horas antes da hora prevista para a próxima dose da terapêutica alternativa, ou no momento da descontinuação em caso de tratamento contínuo (p. ex., heparina não fracionada (HNF) administrada por via intravenosa) (ver secção 4.5).

De dabigatrano etexilato por antagonistas da Vitamina K (AVK):
Os doentes devem iniciar o AVK 3 dias antes de descontinuarem o dabigatrano etexilato.
Uma vez que o dabigatrano etexilato pode ter impacto sobre a razão normalizada internacional (INR), a INR refletirá melhor o efeito do AVK apenas após a interrupção do dabigatrano etexilato há, pelo menos, 2 dias. Até lá, os valores de INR devem ser interpretados com precaução.

Do AVK para dabigatrano etexilato:
O AVK deve ser interrompido. Dabigatrano etexilato pode ser administrado assim que o INR for < 2,0.

Modo de administração

Este medicamento é para administração por via oral.
As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água, para facilitar a sua deglutição.
Os doentes devem ser advertidos para não abrirem a cápsula, uma vez que pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1
- Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) em doentes adultos
- TFGe < 50 ml/min/1,73 m² em doentes pediátricos
- Hemorragia ativa clinicamente significativa
- Lesão ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo para hemorragia *major*. Estas podem incluir ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão cerebral ou espinal recente, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou confirmação de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais importantes
- Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, p. ex., heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.) e anticoagulantes orais (varfarina, rivaroxabano, apixabano, etc.), exceto em circunstâncias específicas. Estas consistem na mudança de terapêutica anticoagulante (ver secção 4.2), quando são administradas doses de HNF necessárias para manter a permeabilidade de um acesso venoso central ou um cateter arterial ou quando se administra HNF durante a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secção 4.5)
- Compromisso hepático ou doença hepática com previsível impacto na sobrevivência
- Tratamento concomitante com os seguintes inibidores fortes da gp-P: cetoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, dronedarona e a tratamento de associação com dose fixa glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.5)
- Próteses valvulares cardíacas que requeiram tratamento anticoagulante (ver secção 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco hemorrágico

O dabigatrano etexilato deve ser utilizado com precaução em situações de risco acrescido de hemorragia ou com a utilização concomitante de medicamentos que afetem a hemóstase através da inibição da agregação plaquetária. Podem ocorrer hemorragias em qualquer local durante a terapêutica. Uma descida inexplicável da hemoglobina e/ou do hematócrito ou da tensão arterial deve levar à procura de um local de hemorragia.

Para doentes adultos em situações de risco de vida ou de hemorragia não controlada, quando é necessária uma rápida reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, está disponível o agente de reversão específico idarucizumab. A eficácia e segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos. A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano. Para doentes adultos, sangue total fresco ou plasma fresco congelado, concentração de fator de coagulação (ativado ou não ativado), fator VIIa recombinante ou concentrados de plaquetas são outras opções possíveis (ver também secção 4.9).

Em ensaios clínicos, dabigatrano etexilato foi associado a taxas mais elevadas de hemorragia gastrointestinal (GI) *major*. Foi observado um risco acrescido nos idosos (≥ 75 anos) para o esquema de dosagem de 150 mg duas vezes ao dia. Outros fatores de risco (ver também a tabela 5) incluem a medicação concomitante com inibidores da agregação plaquetária, como o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico (AAS) ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), bem como a presença de esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico.

Fatores de risco

A tabela 5 resume os fatores que podem aumentar o risco hemorrágico.

Tabela 5: Fatores que podem aumentar o risco hemorrágico.

	Fator de risco
Fatores farmacodinâmicos e cinéticos	Idade \geq 75 anos
Fatores que aumentam os níveis plasmáticos de dabigatrano	<u>Major:</u> <ul style="list-style-type: none">• Compromisso renal moderado em doentes adultos (30- 50 ml/min ClCr)• Inibidores fortes da gp-P (ver secção 4.3 e 4.5)• Administração concomitante de inibidores fracos a moderados da gp-P (p. ex., amiodarona, verapamilo, quinidina e ticagrelor; ver secção 4.5) <u>Minor:</u> <ul style="list-style-type: none">• Baixo peso corporal (< 50 kg) em doentes adultos
Interações farmacodinâmicas (ver secção 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• AAS e outros inibidores da agregação plaquetária, como o clopidogrel• AINEs• ISRS ou ISRSN• Outros medicamentos que podem afetar a hemóstase
Doenças / procedimentos com particular risco hemorrágico	<ul style="list-style-type: none">• Alterações da coagulação congénitas ou adquiridas• Trombocitopenia ou alterações funcionais das plaquetas• Biópsia recente, traumatismo grave• Endocardite bacteriana• Esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico

Os dados disponíveis em doentes adultos com peso corporal <50 kg são limitados (ver secção 5.2).

A utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores da gp-P não foi estudada em doentes pediátricos, mas pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 4.5).

Precauções e gestão do risco hemorrágico

Para o tratamento de complicações hemorrágicas, ver também a secção 4.9.

Avaliação benefício-risco

A presença de lesões, condições, procedimentos e/ou tratamento farmacológico (tais como AINE, antiplaquetários, ISRS e ISRSN, ver secção 4.5), que aumentem significativamente o risco de hemorragia *major*, exige uma avaliação cuidadosa do benefício-risco. O dabigatrano etexilato só deve ser administrado se o benefício for superior aos riscos de hemorragia.

Os dados disponíveis em doentes pediátricos com fatores de risco, incluindo doentes com meningite Ativa, encefalite e abscesso intracraniano, são limitados (ver secção 5.1). Nestes doentes, o dabigatrano etexilato só deve ser administrado se o benefício esperado for superior aos riscos hemorrágicos.

Monitorização clínica rigorosa

Recomenda-se a observação atenta de sinais de hemorragia ou anemia durante todo o período de tratamento, especialmente se existirem fatores de risco combinados (ver tabela 5 acima). Deve ter-se especial cuidado quando o dabigatrano etexilato for administrado concomitantemente com verapamil, amiodarona, quinidina ou claritromicina (inibidores da gp-P) e particularmente na ocorrência de hemorragias, nomeadamente em doentes com uma função renal diminuída (ver secção 4.5). Recomenda-se a observação atenta de sinais de hemorragia em doentes tratados concomitantemente com AINs (ver secção 4.5).

Descontinuação do dabigatrano etexilato

Os doentes que desenvolvam falência renal aguda devem descontinuar o dabigatrano etexilato (ver também secção 4.3).

Quando ocorrem hemorragias *major*, o tratamento deve ser interrompido, a origem da hemorragia deve ser investigada e a utilização do agente de reversão específico (idarucizumab) pode ser considerada em doentes adultos. A eficácia e a segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos. A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano.

Utilização de inibidores da bomba de prótons

A administração de um inibidor da bomba de prótons (IBP) pode ser considerada para evitar a hemorragia gastrointestinal. No caso de doentes pediátricos, têm de ser seguidas as recomendações locais de rotulagem dos inibidores da bomba de prótons

Parâmetros laboratoriais de coagulação

Embora este medicamento não exija, em geral, uma monitorização anticoagulante de rotina, a medição da anticoagulação relacionada com o dabigatrano pode ser útil para detetar uma exposição excessivamente elevada ao dabigatrano na presença de fatores de risco adicionais.

O tempo de trombina diluído (dTT), o tempo de coagulação de ecarina (ECT) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) podem fornecer informações úteis, mas os resultados devem ser interpretados com precaução devido à variabilidade entre testes (ver secção 5.1). O teste da razão normalizada internacional (INR) não é fiável em doentes a tomar dabigatrano etexilato, tendo sido notificadas elevações falso-positivos da INR. Por conseguinte, não devem ser efetuados testes INR.

A tabela 6 apresenta os valores limite dos testes de coagulação em valores vale para doentes adultos que podem estar associados a um risco acrescido de hemorragia. Os respetivos valores limite para doentes pediátricos não são conhecidos (ver secção 5.1).

Tabela 6: Valores limite dos testes de coagulação em vale para doentes adultos que podem estar associados a um risco acrescido de hemorragia.

Teste (valor em vale)	Indicação	
	Prevenção primária de TEV em cirurgia ortopédica	Prevenção do AVC na FA e do TVP/EP
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x vezes o limite superior do normal]	Não existem dados	> 3
aPTT [x vezes o limite superior do normal]	> 1.3	> 2
INR	Não deve ser realizado	Não deve ser realizado

Utilização de medicamentos fibrinolíticos no tratamento do AVC isquémico agudo

A utilização de medicamentos fibrinolíticos para o tratamento do AVC isquémico agudo pode ser considerada se o doente apresentar um dTT, ECT ou aPTT que não exceda o limite superior do

normal (LSN) de acordo com o intervalo de referência local.

Cirurgia e intervenções

Os doentes que tomam dabigatrano etexilato e que são submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos correm um risco acrescido de hemorragia. Por conseguinte, as intervenções cirúrgicas podem exigir a interrupção temporária do dabigatrano etexilato.

Os doentes podem continuar a tomar dabigatrano etexilato enquanto estão a ser submetidos a cardioversão. Não existem dados disponíveis para o tratamento com dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia em doentes submetidos a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secção 4.2).

Deve ser tida precaução quando o tratamento é temporariamente interrompido para intervenções e se deve ser garantida a monitorização da anticoagulação. A depuração do dabigatrano em doentes com insuficiência renal pode ser mais demorada (ver secção 5.2). Este facto deve ser considerado antes de qualquer procedimento. Nestes casos, um teste de coagulação (ver secções 4.4 e 5.1) pode ajudar a determinar se a hemóstase continua alterada.

Cirurgia de emergência ou procedimentos urgentes

Dabigatrano etexilato deve ser temporariamente interrompido. Quando é necessária uma reversão rápida do efeito anticoagulante, encontra-se disponível, para doentes adultos, o agente de reversão específico (idarucizumab) para o dabigatrano. A eficácia e a segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos. A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano.

A terapêutica de reversão do dabigatrano expõe os doentes ao risco trombótico da sua doença subjacente. O tratamento com dabigatrano etexilato pode ser reiniciado 24 horas após a administração de idarucizumab, se o doente estiver clinicamente estável e se tiver sido alcançada uma hemóstase adequada.

Cirurgia/intervenções subagudas

O dabigatrano etexilato deve ser temporariamente interrompido. Uma cirurgia / intervenção deve ser adiada, se possível, até pelo menos 12 horas após a última dose. Se a cirurgia não puder ser adiada, o risco de hemorragia pode estar aumentado. Este risco de hemorragia deve ser ponderado em relação à urgência da intervenção.

Cirurgia eletiva

Se possível, o dabigatrano etexilato deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos. Em doentes com maior risco de hemorragia ou em cirurgias *major* em que possa ser necessária hemóstase completa, deve ser considerada a interrupção do dabigatrano etexilato 2-4 dias antes da cirurgia.

A tabela 7 resume as regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes adultos.

Tabela 7: Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes adultos.

Função renal (CICr em ml/min)	Semivida estimada (horas)	Dabigatrano etexilato deverá ser interrompido antes de uma cirurgia eletiva	
		Risco elevado de hemorragia ou cirurgia de	Risco normal
≥ 80	~ 13	2 dias antes	24 horas antes
≥ 50- < 80	~ 15	2-3 dias antes	1-2 dias antes
≥ 30- < 50	~ 18	4 dias antes	2-3 dias antes (> 48 horas)

As regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos em doentes pediátricos estão resumidas no tabela 8.

Tabela 8: Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos em doentes pediátricos.

Função renal (TFGe em ml/min/1,73 m²)	Parar o dabigatrano antes de cirurgia eletiva
>80	24 horas antes
50- 80	2 dias antes
<50	Estes doentes não foram estudados (ver secção 4.3).

Anestesia espinal/anestesia epidural/punção lombar

Procedimentos como a anestesia espinal podem exigir uma função hemostática completa.

O risco de hematoma espinal ou epidural pode estar aumentado em casos de punção traumática ou repetida e pela utilização prolongada de cateteres epidurais. Após a remoção de um cateter, deve existir um intervalo de pelo menos 2 horas antes da administração da primeira dose de dabigatrano etexilato. Estes doentes necessitam de observação frequente para detetar sinais e sintomas neurológicos de hematoma espinal ou epidural.

Fase pós-operatória

O tratamento com dabigatrano etexilato deve ser retomado/iniciado após um procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, o mais rapidamente possível, desde que a situação clínica o permita e tenha sido alcançada uma hemóstase adequada.

Os doentes em risco de hemorragia ou os doentes em risco de sobre-exposição, nomeadamente os doentes com função renal reduzida (ver também tabela 5), devem ser tratados com precaução (ver secções 4.4 e 5.1).

Doentes com elevado risco de mortalidade cirúrgica e com fatores de risco intrínsecos para acontecimentos tromboembólicos

Os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato nestes doentes são limitados, pelo que devem ser tratados com precaução.

Cirurgia por fratura da anca

Não existem dados sobre a utilização de dabigatrano etexilato em doentes submetidos a cirurgia por fratura da anca. Por conseguinte, o tratamento não é recomendado.

Compromisso hepático

Os doentes com um aumento das enzimas hepáticas >2 LSN foram excluídos nos principais ensaios. Não está disponível experiência de tratamento para esta subpopulação de doentes, pelo que a utilização de dabigatrano etexilato não é recomendada nesta população. É contraindicado no compromisso hepático ou a doença hepática que possa ter algum impacto na sobrevivência (ver secção 4.3).

Interação com indutores da gp-P

A administração concomitante com indutores da gp-P pode resultar numa diminuição das concentrações plasmáticas de dabigatrano, pelo que deve ser evitada (ver secções 4.5 e 5.2).

Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACoAD), incluindo o dabigatrano etexilato, não são recomendados para doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolipídica. Em particular nos doentes triplamente positivos (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I), o tratamento com ACoAD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com o tratamento com antagonistas da vitamina K.

Enfarte do miocárdio (EM)

No estudo de fase III RE-LY (prevenção do AVC na FA, ver secção 5.1), a taxa total de EM foi de 0,82; 0,81 e 0,64 %/ano para o dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia, dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia e varfarina, respetivamente, correspondendo a um aumento do risco relativo para dabigatrano de 29% e 27% em comparação à varfarina. Independentemente da terapêutica, o risco absoluto mais elevado de EM foi observado nos seguintes subgrupos, com risco relativo semelhante: doentes com EM anterior, doentes ≥ 65 anos com diabetes ou doença arterial coronária, doentes com fração de ejeção ventricular esquerda $< 40\%$ e doentes com compromisso renal moderado. Adicionalmente, foi observado um risco mais elevado de EM em doentes que tomavam concomitantemente AAS mais clopidogrel ou clopidogrel isoladamente.

Nos três estudos de fase III de TVP/EP com controlo ativo foi notificada uma incidência maior de EM nos doentes que receberam dabigatrano etexilato do que nos que receberam varfarina: 0,4% vs. 0,2% nos estudos de curto prazo RE-COVER e RE-COVER II; e 0,8% vs. 0,1% no estudo de longo prazo RE-MEDY. O aumento foi estatisticamente significativo neste estudo ($p=0,022$).

No estudo RE-SONATE, que comparou o dabigatrano etexilato ao placebo, a taxa de EM foi de 0,1% nos doentes que receberam dabigatrano etexilato e de 0,2% nos doentes que receberam placebo

Doentes com cancro ativo (TVP/EP, TEV pediátrico)

A eficácia e a segurança não foram estabelecidas para os doentes com TVP/EP com cancro ativo. Os dados disponíveis de eficácia e segurança em doentes pediátricos com cancro ativo são limitados.

População pediátrica

Para alguns doentes pediátricos muito específicos, p. ex., doentes com doença do intestino delgado em que a absorção pode estar afetada, deve ser considerada a utilização de um anticoagulante com via de administração parentérica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações a nível do transporte

O dabigatrano etexilato é um substrato para o transportador de efluxo gp-P. É previsível que a administração concomitante com inibidores da gp-P (ver tabela 9) resulte num aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano..

Salvo indicação contrária, é necessária uma vigilância clínica rigorosa (com pesquisa de sinais de hemorragia ou anemia) quando o dabigatrano é administrado concomitantemente com fortes inibidores da gp-P. Podem ser necessárias reduções da dose em combinação com alguns inibidores da gp-P (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

Tabela 9: Interações a nível do transporte.

Inibidores da P-gp	
Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3)	
Cetoconazol	O cetoconazol aumentou os valores totais de $AUC_{0-\infty}$ e $C_{m\acute{a}x}$ do dabigatrano em 2,38 vezes e 2,35 vezes, respetivamente, após uma dose oral única de 400 mg, e 2,53 vezes e 2,49 vezes, respetivamente, após doses orais múltiplas de 400 mg de cetoconazol uma vez ao dia.
Dronedarona	Quando o dabigatrano etexilato e a dronedarona foram administrados ao mesmo tempo, os valores totais de $AUC_{0-\infty}$ e $C_{m\acute{a}x}$ do dabigatrano aumentaram cerca de 2,4 vezes e 2,3 vezes, respetivamente, após doses múltiplas de 400 mg de dronedarona 2 vezes ao dia, e cerca de 2,1 vezes e 1,9 vezes, respetivamente, após uma dose única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	Com base nos resultados <i>in vitro</i> , é de esperar um efeito semelhante ao do cetoconazol.
Glecaprevir / pibrentasvir	A utilização concomitante de dabigatrano etexilato com a combinação de dose fixa dos inibidores da P-gp glecaprevir/pibrentasvir demonstrou aumentar a exposição do dabigatrano e pode aumentar o risco de hemorragia.
Utilização concomitante não recomendada	
Tacrolímus	Verificou-se <i>in vitro</i> que o tacrolímus tem um nível de efeito inibitório sobre a P-gp semelhante ao observado com o itraconazol e a ciclosporina. O dabigatrano etexilato não foi estudado clinicamente em conjunto com tacrolímus. No entanto, dados clínicos limitados com outro substrato da P-gp (everolímus) sugerem que a inibição da P-gp com tacrolímus é mais fraca do que a observada com inibidores fortes da P-gp.
Precauções a ter em conta em caso de utilização concomitante (ver secções 4.2 e 4.4)	
Verapamilo	Quando o dabigatrano etexilato (150 mg) foi administrado concomitantemente com verapamilo oral, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC do dabigatrano aumentaram, mas a magnitude desta alteração difere consoante o momento da administração e a formulação do verapamilo (ver secções 4.2 e 4.4). A maior elevação da exposição ao dabigatrano foi observada com a primeira dose de uma formulação de libertação imediata de verapamilo administrada uma hora antes da ingestão de dabigatrano etexilato (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 2,8 vezes e da AUC em cerca de 2,5 vezes). O efeito foi progressivamente diminuído com a administração de uma formulação de libertação prolongada (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 1,9 vezes e da AUC em cerca de 1,7 vezes) ou com a administração de doses múltiplas de verapamilo (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 1,6 vezes e da AUC em cerca de 1,5 vezes). Não foi observada qualquer interação significativa quando o verapamilo foi administrado 2 horas após o dabigatrano etexilato (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 1,1 vezes e da AUC em cerca de 1,2 vezes). Este facto é explicado pela absorção completa do dabigatrano após 2 horas.
Amiodarona	Quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com uma dose oral única de 600 mg de amiodarona, a extensão e a taxa de absorção da amiodarona e do seu metabolito ativo DEA permaneceram essencialmente inalteradas. A AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ do dabigatrano aumentaram em cerca de 1,6 vezes e 1,5 vezes, respetivamente. Tendo em conta a longa semivida da amiodarona, o potencial para uma interação pode existir durante semanas após a interrupção da amiodarona (ver secções 4.2 e 4.4).

Quinidina	A quinidina foi administrada numa dose de 200 mg de 2 em 2 horas, até uma dose total de 1000 mg. O Dabigatrano etexilato foi administrado duas vezes por dia durante 3 dias consecutivos, no 3º dia com ou sem quinidina. A $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano aumentaram em média 1,53 vezes e 1,56 vezes, respetivamente, com a administração concomitante de quinidina (ver secções 4.2 e 4.4).
Claritromicina	Quando a claritromicina (500 mg duas vezes por dia) foi administrada juntamente com o dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, observou-se um aumento da AUC de cerca de 1,19 vezes e da C_{max} de cerca de 1,15 vezes.
Ticagrelor	Quando uma dose única de 75 mg de dabigatrano etexilato foi administrada concomitantemente simultaneamente com uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor, a AUC e a C_{max} do dabigatrano aumentaram 1,73 vezes e 1,95 vezes, respetivamente. Após doses múltiplas de ticagrelor 90 mg 2 vezes ao dia, o aumento da exposição ao dabigatrano é de 1,56 vezes e 1,46 vezes para C_{max} e AUC, respetivamente. A administração concomitante de uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor e 110 mg de dabigatrano etexilato (em estado estacionário) aumentou a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano em 1,49 vezes e 1,65 vezes, respetivamente, em comparação com o dabigatrano etexilato administrado isoladamente. Quando uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor foi administrada 2 horas após 110 mg de dabigatrano etexilato (em estado estacionário), o aumento da $AUC_{\tau,ss}$ e da $C_{max,ss}$ do dabigatrano foi reduzido para 1,27 vezes e 1,23 vezes, respetivamente, em comparação com o dabigatrano etexilato administrado isoladamente. Esta dose escalonada é a administração recomendada para o início do ticagrelor com uma dose de carga. A administração concomitante de 90 mg de ticagrelor 2 vezes ao dia (dose de manutenção) com 110 mg de dabigatrano etexilato aumentou a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ ajustadas do dabigatrano 1,26 vezes e 1,29 vezes, respetivamente, em comparação com o dabigatrano etexilato administrado isoladamente.
Posaconazol	O posaconazol também inibe a P-gp até certo ponto, mas não foi estudado clinicamente. Deve ter-se cuidado quando o dabigatrano etexilato é administrado concomitantemente com posaconazol.
<u>Indutores de P-gp</u>	
<i>A utilização concomitante deve ser evitada.</i>	
por ex., rifampicina, hipericão, carbamazepina ou fenitoína	Prevê-se que a administração concomitante resulte numa diminuição das concentrações de dabigatrano. A pré-dosagem do indutor de sonda rifampicina numa dose de 600 mg uma vez ao dia durante 7 dias diminuiu o pico total de dabigatrano e a exposição total em 65,5% e 67%, respetivamente. O efeito indutor foi diminuído, resultando numa exposição ao dabigatrano próxima da referência no dia 7 após a interrupção do tratamento com rifampicina. Não foi observado mais nenhum aumento na biodisponibilidade após mais 7 dias.
<u>Inibidores da protease, como o ritonavir</u>	
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	
por ex., ritonavir e suas combinações com outros inibidores da protease	Estes afetam a P-gp (quer como inibidores quer como indutores). Não foram estudados e não são, por conseguinte, recomendados para tratamento concomitante com dabigatrano etexilato.
<u>Substrato da P-gp</u>	

Digoxina	Num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis, quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com digoxina, não foram observadas alterações na digoxina nem alterações clinicamente relevantes na exposição ao dabigatrano.
----------	---

Medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

Não existe experiência, ou esta é limitada, com os seguintes tratamentos que podem aumentar o risco de hemorragia quando utilizados concomitantemente com o dabigatrano etexilato: anticoagulantes como a heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e derivados da heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos e antagonistas da vitamina K, rivaroxabano ou outros anticoagulantes orais (ver secção 4.3) e medicamentos antiagregantes plaquetários, como os antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, a ticlopidina, o prasugrel, o ticagrelor, o dextrano e a sulfpirazona (ver secção 4.4).

A partir dos dados recolhidos no estudo de fase III RE-LY (ver secção 5.1), observou-se que a utilização concomitante de outros anticoagulantes orais ou parenterais aumenta as taxas de hemorragias *major* com o dabigatrano etexilato e a varfarina em aproximadamente 2,5 vezes, principalmente as relacionadas com situações de mudança de um anticoagulante para outro (ver secção 4.3). Além disso, a utilização concomitante de antiagregantes plaquetários, AAS ou clopidogrel duplica aproximadamente as taxas de hemorragias *major* com o dabigatrano etexilato e a varfarina (ver secção 4.4).

A HNF pode ser administrada em doses necessárias para manter um cateter venoso central ou arterial Funcionante ou durante a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secção 4.3).

Tabela 10: Interações com medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

AINEs	Foi demonstrado que os AINEs administrados para analgesia de curta duração não estão associados a aumento do risco de hemorragia quando administrados em conjunto com o dabigatrano etexilato. Com o uso crónico num estudo clínico de fase III que comparou o dabigatrano com a varfarina para a prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular (RE-LY), os AINEs aumentaram o risco de hemorragia em aproximadamente 50% tanto com o dabigatrano etexilato como com a varfarina
Clopidogrel	Em jovens voluntários saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante de dabigatrano etexilato e clopidogrel não resultou em mais prolongamento dos tempos de hemorragia capilar em comparação com a monoterapia com clopidogrel. Além disso, a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano e as medidas de coagulação para o efeito do dabigatrano ou a inibição da agregação plaquetária como medida do efeito do clopidogrel mantiveram-se essencialmente inalteradas, comparando o tratamento de associação com as respetivas monoterapias. Com uma dose de carga de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano aumentaram em cerca de 30- 40 % (ver secção 4.4).
AAS	A coadministração de AAS e 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes por dia pode aumentar o risco de hemorragia de qualquer tipo de 12 % para 18 % e 24 % com 81 mg e 325 mg de AAS, respetivamente (ver secção 4.4).

HBPM	A utilização concomitante de HBPMs, como a enoxaparina e o dabigatrano etexilato, não foi especificamente investigada. Após a mudança de um tratamento de 3 dias com uma dose única diária de 40 mg de enoxaparina s.c., 24 horas após a última dose de enoxaparina, a exposição ao dabigatrano foi ligeiramente inferior à exposição após a administração de dabigatrano etexilato (dose única de 220 mg) isoladamente. Foi observada uma maior atividade anti-FXa/FIIa após a administração de dabigatrano etexilato com pré-tratamento com enoxaparina, em comparação com a observada após o tratamento com dabigatrano etexilato isolado. Considera-se que este facto se deve ao efeito de arrastamento do tratamento com enoxaparina, não sendo considerado clinicamente relevante. Outros testes de anticoagulação relacionados com o dabigatrano não foram significativamente alterados pelo pré-tratamento com enoxaparina.
------	---

Outras interações

Tabela 11: Outras interações.

<u>Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da norepinefrina (ISRSN)</u>	
ISRS, ISRSN	Os ISRS e ISRSN aumentaram o risco de hemorragia em todos os grupos de tratamento de um estudo de fase III estudo clínico que compara o dabigatrano com a varfarina para a prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular (RE-LY).
<u>Substâncias que influenciam o pH gástrico</u>	
Pantoprazol	Quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com pantoprazol, registou-se uma diminuição da AUC do dabigatrano de aproximadamente 30%. O pantoprazol e outros inibidores da bomba de prótons (IBP) foram administrados concomitantemente com o dabigatrano etexilato em ensaios clínicos, e o tratamento concomitante com IBP não pareceu reduzir a absorção do dabigatrano.
Ranitidina	A administração de ranitidina juntamente com o dabigatrano etexilato não teve qualquer efeito clinicamente relevante na o grau de absorção do dabigatrano.

Interações relacionadas com dabigatrano etexilato e com perfil metabólico do dabigatrano

O dabigatrano etexilato e o dabigatrano não são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e não exerceram efeitos *in vitro* nas enzimas do citocromo P450 humano. Por conseguinte, não são esperadas interações medicamentosas relacionadas com o dabigatrano.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante o tratamento com dabigatrano etexilato.

Gravidez

Os dados relativos à utilização de dabigatrano etexilato em mulheres grávidas são limitados. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco para o ser humano é desconhecido. O dabigatrano etexilato não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for claramente necessário.

Amamentação

Não existem dados clínicos sobre o efeito do dabigatrano em bebês durante a amamentação. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com dabigatrano etexilato.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos.

Em estudos em animais, foi observado um efeito sobre a fertilidade feminina, na forma de uma diminuição nas implantações e um aumento na perda pré-implantação a 70 mg/kg (representando um nível de exposição plasmática 5 vezes superior ao dos doentes). Não foram observados outros efeitos na fertilidade feminina. Não se registou qualquer influência na fertilidade masculina. Em ratos e em coelhos, em doses tóxicas para as mães (representando um nível de exposição plasmática 5 a 10 vezes superior ao dos doentes), observou-se uma diminuição do peso corporal fetal e na viabilidade embriofetal, bem como um aumento nas alterações fetais. No estudo pré e pós-natal, foi observado um aumento da mortalidade fetal em doses tóxicas para as fêmeas gestantes (uma dose correspondente a um nível de exposição plasmática 4 vezes superior ao observado nos doentes).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de dabigatrano etexilato sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O dabigatrano etexilato foi avaliado em estudos clínicos globais em aproximadamente 64 000 doentes; aproximadamente 35 000 doentes foram tratados com dabigatrano etexilato.

No total, cerca de 9% dos doentes tratados para a artroplastia eletiva da anca ou do joelho (tratamento de curto prazo até 42 dias), 22% dos doentes com fibrilhação auricular tratados para a prevenção de AVC e embolismo sistémico (tratamento de longo prazo até 3 anos), 14% dos doentes tratados para TVP/EP e 15% dos doentes tratados para a prevenção de TVP/EP sofreram reações adversas.

Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram hemorragias que ocorrem em aproximadamente 14% dos doentes tratados a curto prazo para artroplastia eletiva da anca ou do joelho, 16,6% em doentes com fibrilhação auricular tratados a longo prazo para a prevenção do AVC e embolismo sistémico, e em 14,4% dos doentes adultos tratados para TVP/EE. Além disso, ocorreram hemorragias em 19,4 % dos doentes no ensaio clínico RE-MEDY de prevenção da TVP/EP (doentes adultos) e em 10,5 % dos doentes no ensaio clínico RE-SONATE de prevenção da TVP/EP (doentes adultos).

Uma vez que as populações de doentes tratados nas três indicações não são comparáveis e os acontecimentos hemorrágicos são distribuídos por diversas classes de sistemas de órgãos (CSO), a descrição das hemorragias major e hemorragias de qualquer tipo é dividida por indicação sendo os resumos apresentados nas tabelas 13-17 abaixo.

Embora com baixa frequência nos estudos clínicos, podem ocorrer hemorragias *major* ou graves que, independentemente da localização, podem resultar em incapacidades, risco de vida ou morte.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 12 apresenta as reações adversas identificadas nos estudos e nos dados pós-comercialização nas indicações de prevenção primária de TEV após artroplastia da anca ou do joelho, prevenção de AVC tromboembólico e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular, tratamento de TVP/EP e prevenção de TVP/EP. Estão classificadas em classificadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e

frequência, utilizando a seguinte classificação: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 12: Reações adversas.

CSO/Termo preferencial	Frequência		
	Prevenção primária do TEV após artroplastia eletiva total da anca ou do joelho	Prevenção do AVC e do embolismo sistêmico em doentes com fibrilhação auricular	Tratamento da TVP/EP e prevenção da TVP/EP
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Diminuição da hemoglobina	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Trombocitopenia	Raro	Pouco frequentes	Raro
Hematócrito diminuído	Pouco frequentes	Raro	Desconhecido
Neutropenia	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Agranulocitose	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Perturbação do sistema imunitário			
Hipersensibilidade ao fármaco	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Erupção cutânea	Raro	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Prurido	Raro	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Reação anafilática	Raro	Raro	Raro
Angioedema	Raro	Raro	Raro
Urticária	Raro	Raro	Raro
Broncoespasmo	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso			
Hemorragia intracraniana	Raro	Pouco frequentes	Raro
Vasculopatias			
Hematoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia	Raro	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia da ferida	Pouco frequentes	-	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Epistaxe	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemoptise	Raro	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais			
Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Dor abdominal	Raro	Frequentes	Pouco frequentes
Diarreia	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Dispepsia	Raro	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia rectal	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Hemorragia hemorroidária	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera do esôfago	Raro	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Gastroesofagite	Raro	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doença do refluxo gastroesofágico	Raro	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Vômitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Disfagia	Raro	Pouco frequentes	Raro
Afeções hepatobiliares			
Alteração da função hepática/Alteração dos testes da função hepática	Frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Aumento da aspartato aminotransferase	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Aumento das enzimas hepáticas	Pouco frequentes	Raro	Pouco frequentes

Hiperbilirrubinemia	Pouco frequentes	Raro	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Hemorragia cutânea	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Alopecia	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo			
Hemartrose	Pouco frequentes	Raro	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias			
Hemorragia geniturinária, incluindo hematúria	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações hemorrágicas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de dabigatrano etexilato pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia oculta ou evidente de qualquer tecido ou órgão. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) variam consoante a localização e o grau ou extensão da hemorragia e/ou anemia. Nos estudos clínicos, as hemorragias das mucosas (p. ex., gastrointestinais e geniturinárias) foram observadas com maior frequência durante o tratamento prolongado com dabigatrano etexilato, em comparação com o tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito são úteis para detetar hemorragias ocultas. O risco de hemorragias pode ser aumentado em determinados grupos de doentes, p. ex., os doentes com insuficiência renal moderada e/ou em tratamento concomitante que afete a hemóstase ou inibidores fortes da gp-P (ver secção 4.4 Risco hemorrágico). As complicações hemorrágicas podem apresentar-se sob a forma de fraqueza, palidez, tonturas, dores de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável.

Foram notificadas complicações hemorrágicas conhecidas associadas ao dabigatrano etexilato, tais como síndrome do compartimento e falência renal aguda devido a hipoperfusão e nefropatia relacionada com anticoagulantes em doentes com fatores de risco predisponentes. Portanto, a possibilidade de hemorragia deve ser considerada na avaliação da condição em qualquer doente anticoagulado. Para os doentes adultos, está disponível um agente de reversão específico para o dabigatrano, o idarucizumab, em caso de hemorragia incontrolável (ver secção 4.9).

Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica

A tabela 13 apresenta o número (%) de doentes que sofreram a reação adversa hemorragia durante o período de tratamento na prevenção do TEV em dois ensaios clínicos principais, de acordo com a dose.

Tabela 13: Número (%) de doentes que sofreram a reação adversa hemorragia.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg uma vez ao dia N (%)	Dabigatrano Etexilato 220 mg uma vez ao dia N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Hemorragia grave	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualquer hemorragia	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Prevenção do AVC e da embolia sistémica em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco

A tabela 14 apresenta os acontecimentos hemorrágicos divididos em hemorragias *major* e hemorragia de qualquer tipo no estudo principal que avaliou a prevenção de AVC tromboembólico e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular.

Tabela 14: Acontecimentos hemorrágicos num estudo que testou a prevenção de AVC tromboembólico e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular.

	Dabigatrano Etexilato 110 mg duas vezes ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Indivíduos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Hemorragia grave	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Hemorragia intracraniana	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Hemorragia gastrointestinal	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Hemorragia fatal	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Hemorragia ligeira	1.566 (13,16%)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Qualquer hemorragia	1.759 (14,78%)	1.997 (16,60%)	2.169 (18,39%)

Os indivíduos aleatorizados para dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia ou 150 mg duas vezes ao dia tiveram um risco significativamente menor de hemorragias potencialmente fatais e hemorragias intracranianas em comparação com a varfarina [$p < 0,05$]. Ambas as dosagens de dabigatrano etexilato apresentaram também uma taxa de hemorragia total inferior estatisticamente significativa. Os indivíduos aleatorizados para 110 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia tiveram um risco significativamente mais baixo de hemorragias *major* em comparação com a varfarina (taxa de risco 0,81 [$p=0,0027$]). Os indivíduos aleatorizados para 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia apresentaram um risco significativamente mais elevado de hemorragias GI graves em comparação com a varfarina (taxa de risco 1,48 [$p=0,0005$]). Este efeito foi observado principalmente em doentes ≥ 75 anos. O benefício clínico do dabigatrano no que diz respeito à prevenção de AVC e embolismo sistémico e à diminuição do risco de HIC em comparação com a varfarina é preservado em subgrupos individuais, p. ex., compromisso renal, idade, utilização concomitante de medicamentos como antiplaquetários ou inibidores da gp-P. Embora certos subgrupos de doentes apresentem um risco acrescido de hemorragia *major* quando tratados com um anticoagulante, o risco adicional de hemorragia do dabigatrano deve-se à hemorragia GI, normalmente observada nos primeiros 3- 6 meses após o início da terapêutica com dabigatrano etexilato.

Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrente em adultos (tratamento de TVP/EP)

A Tabela 15 apresenta os acontecimentos hemorrágicos nos estudos principais agrupados RE-COVER e RE-COVER II sobre o tratamento da TVP e da EP. Nos estudos agrupados, os parâmetros de avaliação primários de segurança de hemorragia *major*, hemorragia *major* ou clinicamente relevante e hemorragia de qualquer tipo foram significativamente inferiores aos da varfarina a um nível alfa nominal de 5%.

Tabela 15: Acontecimentos hemorrágicos nos estudos RE-COVER e RE-COVER II sobre o tratamento de TVP e EP.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes diário	Varfarina	Rácio de risco vs. varfarina (intervalo de confiança de 95%)
Doentes incluídos na análise de segurança	2.456	2.462	
Acontecimentos hemorrágicos	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Hemorragia intracraniana	2 (0,1 %)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Hemorragia GI <i>major</i>	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Hemorragia potencialmente fatal	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Acontecimentos hemorrágicos <i>major</i> ou clinicamente relevantes	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Hemorragia de qualquer tipo	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)

Qualquer hemorragia GI	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)
------------------------	-----------	-----------	-------------------

Os acontecimentos hemorrágicos para ambos os tratamentos são contados a partir da primeira toma de dabigatrano etexilato ou varfarina após a descontinuação da terapêutica parentérica (período de tratamento apenas oral). Isto inclui todos os acontecimentos hemorrágicos que ocorreram durante a terapêutica com dabigatrano etexilato. Todos os acontecimentos hemorrágicos que ocorreram durante a terapêutica com varfarina foram incluídos, exceto os que ocorreram durante o período de sobreposição entre a varfarina e a terapêutica parentérica.

A tabela 16 apresenta os acontecimentos hemorrágicos no estudo principal RE-MEDY sobre a prevenção de TVP e EP. Alguns acontecimentos hemorrágicos (hemorragia *major* ou clinicamente relevante; hemorragia de qualquer tipo) foram significativamente mais baixos a um nível alfa nominal de 5% nos doentes que receberam dabigatrano etexilato em comparação com os que receberam varfarina.

Tabela 16: Acontecimentos hemorrágicos no estudo RE-MEDY sobre prevenção de TVP e EP.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina	Rácio de risco vs varfarina (intervalo de confiança de 95%)
Doentes tratados	1.430	1.426	
Acontecimentos hemorrágicos <i>major</i>	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Hemorragia intracraniana	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Não quantificável*
Hemorragia GI <i>major</i>	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Não quantificável*
Hemorragia potencialmente fatal	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Não quantificável*
Hemorragia <i>major</i> ou clinicamente relevante	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Hemorragia de qualquer tipo	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Qualquer hemorragia GI	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*Taxa de risco não quantificável, uma vez que não ocorreu qualquer acontecimento em nenhuma das coortes/tratamentos

A tabela 17 apresenta os acontecimentos hemorrágicos no estudo principal RE-SONATE que sobre a prevenção de TVP e EP. A taxa da combinação de hemorragia *major* e hemorragia clinicamente relevante e a taxa de hemorragia de qualquer tipo foi significativamente inferior a um nível alfa nominal de 5% nos doentes que receberam placebo em comparação com os que receberam dabigatrano etexilato.

Tabela 17: Acontecimentos hemorrágicos no estudo RE-SONATE que testou a prevenção de TVP e EP.

	Dabigatran Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Placebo	Rácio de risco vs placebo (intervalo de confiança de 95%)
Doentes tratados	684	659	
Acontecimentos hemorrágicos <i>major</i>	2 (0,3%)	0	Não quantificável*
Hemorragia intracraniana	0	0	Não quantificável*
Hemorragia GI <i>major</i>	2 (0,3%)	0	Não quantificável*
Hemorragia potencialmente fatal	0	0	Não quantificável*
Hemorragia <i>major</i> ou cl clinicamente relevante	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Hemorragia de qualquer tipo	72 (10,5 %)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Qualquer hemorragia GI	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*Taxa de risco não quantificável, uma vez que não se regista qualquer acontecimento em nenhum dos tratamentos

Agranulocitose e neutropenia

A agranulocitose e a neutropenia foram notificadas muito raramente durante a utilização pós-aprovação do dabigatran etexilato. Dado que as reações adversas são notificadas no contexto da vigilância pós-comercialização a partir de uma população de dimensão incerta, não é possível determinar com certeza a sua frequência. A taxa de notificação foi estimada em 7 acontecimentos por 1 milhão de doentes-ano para agranulocitose e em 5 acontecimentos por 1 milhão de doentes-ano para neutropenia.

População pediátrica

A segurança do dabigatran etexilato no tratamento do TEV e na prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos foi estudada em dois ensaios de fase III (DIVERSITY e 1160.108). No total, 328 doentes pediátricos foram tratados com dabigatran etexilato. Os doentes receberam doses ajustadas à idade e ao peso de uma formulação de dabigatran etexilato adequada à idade.

Em geral, o perfil de segurança nas crianças deverá ser o mesmo que nos adultos..

No total, 26% dos doentes pediátricos tratados com dabigatran etexilato para o TEV e para a prevenção de TEV recorrente sofreram reações adversas.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 18 mostra as reações adversas identificadas nos estudos sobre o tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos. Estão classificadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência, utilizando a seguinte classificação: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $<1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $<1/1.000$); muito raros ($<1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 18: Reações adversas.

	Frequência
CSO/Termo preferencial	Tratamento do TEV e prevenção do TEV recorrente em doentes pediátricos
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Anemia	Frequentes
Diminuição da hemoglobina	Pouco frequentes
Trombocitopenia	Frequentes
Hematócrito diminuído	Pouco frequentes
Neutropenia	Pouco frequentes
Agranulocitose	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade ao fármaco	Pouco frequentes
Erupção cutânea	Frequentes
Prurido	Pouco frequentes
Reação anafilática	Desconhecido
Angioedema	Desconhecido
Urticária	Frequentes
Broncoespasmo	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	
Hemorragia intracraniana	Pouco frequentes
Vasculopatias	
Hematoma	Frequentes
Hemorragia	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Epistaxe	Frequentes
Hemoptise	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	
Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes
Dor abdominal	Pouco frequentes
Diarreia	Frequentes
Dispepsia	Frequentes
Náuseas	Frequentes
Hemorragia rectal	Pouco frequentes
Hemorragia hemorroidária	Desconhecido
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera do esófago	Desconhecido
Gastroesofagite	Pouco frequentes
Doença do refluxo gastroesofágico	Frequentes
Vómitos	Frequentes
Disfagia	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares	
Alteração da função hepática/Alteração dos testes da função hepática	Desconhecido
Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequentes
Aumento da aspartato aminotransferase	Pouco frequentes
Aumento das enzimas hepáticas	Frequentes
Hiperbilirrubinemia	Pouco frequentes
Afeções cutâneas e dos tecidos subcutâneos	
Hemorragia cutânea	Pouco frequentes
Alopecia	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Hemartrose	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	

Hemorragia geniturinária, incluindo hematúria	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações do local de administração	
Hemorragia no local da injeção	Desconhecido
Hemorragia no de inserção local do cateter	Desconhecido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Hemorragia traumática	Pouco frequentes
Hemorragia no local da incisão	Desconhecido

Reações hemorrágicas

Nos dois ensaios de fase III na indicação de tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos, um total de 7 doentes (2,1%) sofreu um acontecimento hemorrágico *major*, 5 doentes (1,5%) sofreram um acontecimento hemorrágico não *major* clinicamente relevante e 75 doentes (22,9%) sofreram um acontecimento hemorrágico *minor*. A frequência de acontecimentos hemorrágicos foi globalmente mais elevada no grupo etário mais velho (12 a < 18 anos: 28,6%) do que nos grupos etários mais jovens (nascimento a < 2 anos: 23,3%; 2 a < 12 anos: 16,2%). As hemorragias *major* ou graves, independentemente da sua localização, podem conduzir a consequências incapacitantes, com risco de vida ou mesmo fatais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no **Apêndice V**

4.9 Sobredosagem

Doses de dabigatrano etexilato superiores às recomendadas expõem o doente a um risco aumentado de hemorragia.

Em caso de suspeita de sobredosagem, um teste de coagulação pode ajudar a determinar o risco de hemorragia (ver secções 4.4 e 5.1). Um teste calibrado quantitativo do dTT ou medições repetidas do dTT permitem prever quando serão atingidos determinados níveis de dabigatrano (ver secção 5.1), mesmo que tenham sido iniciadas medidas adicionais, como, p. ex.: diálise.

Em caso de anticoagulação excessiva, pode ser necessário interromper o tratamento com dabigatrano etexilato. Uma vez que a via de excreção do dabigatrano é predominantemente renal, deve ser mantida uma diurese adequada. Como a ligação às proteínas é baixa, o dabigatrano pode ser dialisado; a experiência clínica que demonstra a utilidade desta abordagem em ensaios clínicos é limitada (ver secção 5.2).

Gestão de complicações hemorrágicas

Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento com dabigatrano etexilato deve ser interrompido e a origem da hemorragia deve ser investigada. Dependendo da situação clínica, deve ser efetuado um tratamento de suporte adequado, como hemóstase cirúrgica e reposição do volume sanguíneo, de acordo com o critério do prescriptor.

Para os doentes adultos, em situações em que é necessária uma reversão rápida do efeito anticoagulante do dabigatrano, está disponível o agente de reversão específico (idarucizumab) que antagoniza o efeito farmacodinâmico do dabigatrano. A eficácia e a segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos (ver secção 4.4).

Podem ser tidos em conta os concentrados de fatores de coagulação (ativados ou não ativados) ou o fator VIIa recombinante. Existem algumas provas experimentais que sustentam o papel destes medicamentos na inversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, mas os dados sobre a sua utilidade em contextos clínicos e também sobre o possível risco de tromboembolismo de ricochete são muito limitados. Os

testes de coagulação podem tornar-se pouco fiáveis após a administração de concentrados de fatores de coagulação sugeridos. Deve ter-se cuidado ao interpretar estes testes. Deve também considerar-se a administração de concentrados de plaquetas nos casos em que exista trombocitopenia ou tenham sido utilizados medicamentos antiplaquetários de ação prolongada. Todos os tratamentos sintomáticos devem ser efetuados de acordo com a opinião do médico.

Dependendo da disponibilidade local, deve ser considerada a consulta de um especialista em coagulação em caso de hemorragias graves.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, inibidores diretos da trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de ação

O dabigatrano etexilato é um pró-fármaco de pequena molécula que não apresenta qualquer atividade farmacológica. Após administração oral, o dabigatrano etexilato é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrano por hidrólise catalisada por esterase no plasma e no fígado. O dabigatrano é um inibidor direto da trombina, potente, competitivo e reversível, sendo o principal princípio ativo no plasma. Uma vez que a trombina (protease de serina) permite a conversão do fibrinogénio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição impede o desenvolvimento de trombos. O dabigatrano inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Existe uma correlação clara entre a concentração plasmática de dabigatrano e o grau de efeito anticoagulante com base em estudos de fase II. O dabigatrano prolonga o tempo de trombina (TT), o ECT e o aPTT.

O teste quantitativo calibrado de TT diluído (dT_{TT}) fornece uma estimativa da concentração plasmática de dabigatrano que pode ser comparada com as concentrações plasmáticas esperadas de dabigatrano. Quando o teste dT_{TT} calibrado apresenta um resultado de concentração plasmática de dabigatrano igual ou inferior ao limite de quantificação, deve ser considerado um ensaio de coagulação adicional, como o TT, o ECT ou o aPTT.

O ECT pode fornecer uma medida direta da atividade dos inibidores diretos da trombina.

O teste de aPTT está amplamente disponível e fornece uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com o dabigatrano. No entanto, o teste de aPTT tem uma sensibilidade limitada e não é adequado para uma quantificação exata do efeito anticoagulante, especialmente em concentrações plasmáticas elevadas de dabigatrano. Embora os valores elevados de aPTT devam ser interpretados com precaução, um valor elevado de aPTT indica que o doente está anticoagulado.

Em geral, pode assumir-se que estas medidas de atividade anticoagulante podem refletir os níveis de dabigatrano e podem fornecer orientações para a avaliação do risco de hemorragia, ou seja, exceder o percentil 90 dos níveis mínimos de dabigatrano ou um ensaio de coagulação como o aPTT medido no mínimo (para os limiares de aPTT, ver secção 4.4, tabela 6) é considerado como estando associado a um risco acrescido de hemorragia.

Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica

A média geométrica do pico da concentração plasmática de dabigatrano no estado estacionário (após o dia 3), medido cerca de 2 horas após a administração de 220 mg de dabigatrano etexilato, foi de 70,8 ng/ml, com um intervalo de 35,2- 162 ng/ml (intervalo de percentis 25- 75). A média geométrica da concentração de vale de dabigatrano, medida no fim do intervalo de dosagem (ou seja, 24 horas após uma dose de 220 mg de dabigatrano), foi em média 22,0 ng/ml, com um intervalo de 13,0- 35,7 ng/ml (intervalo de percentis 25- 75).

Num estudo dedicado exclusivamente a doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina, ClCr 30- 50 ml/min) tratados com dabigatrano etexilato 150 mg uma vez ao dia, a média geométrica da concentração de vale de dabigatrano, medida no fim do intervalo de dosagem, foi em média 47,5 ng/ml, com um intervalo de 29,6- 72,2 ng/ml (intervalo de percentis 25-75).

Em doentes tratados para prevenção de TEV após artroplastia da anca ou do joelho com 220 mg de dabigatrano etexilato uma vez ao dia,

- o percentil 90 das concentrações plasmáticas de dabigatrano foi de 67 ng/ml, medido em vale (20- 28 horas após a dose anterior) (ver secção 4.4 e 4.9),
- o percentil 90 de aPTT em vale (20- 28 horas após a dose anterior) foi de 51 segundos, o que seria 1,3 vezes o limite superior do normal.

O ECT não foi medido em doentes tratados para prevenção de TEV após artroplastia total da anca ou do joelho com 220 mg de dabigatrano etexilato uma vez ao dia.

Prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco (prevenção do AVC na FA)

A média geométrica do pico da concentração plasmática de dabigatrano em estado estacionário, medido cerca de 2 horas após a administração de 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia, foi de 175 ng/ml, com um intervalo de 117-275 ng/ml (intervalo de percentis 25-75). A média geométrica da concentração de vale de dabigatrano, medida de manhã, no fim do intervalo de dosagem (ou seja, 12 horas após a dose noturna de 150 mg de dabigatrano), foi em média 91,0 ng/ml, com um intervalo de 61,0- 143 ng/ml (intervalo de percentis 25-75).

Para doentes com FANV tratados para prevenção de AVC e embolismo sistémico com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia,

- o percentil 90 das concentrações plasmáticas de dabigatrano medidas em vale (10-16 horas após a dose anterior) foi cerca de 200 ng/ml,
- um ECT em vale (10-16 horas após a dose anterior), elevado aproximadamente 3 vezes o limite superior do normal refere-se ao percentil 90 observado do prolongamento do ECT de 103 segundos,
- uma razão aPTT superior a 2 vezes o limite superior do normal (prolongamento do aPTT de cerca de 80 segundos), em vale (10- 16 horas após a dose anterior) reflete o percentil 90 das observações.

Tratamento de TVP e da EP, e prevenção de TVP e da EP recorrentes em adultos (TVP/EP)

Em doentes tratados para TVP e EP com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia, a média geométrica da concentração de vale de dabigatrano, medida dentro de 10-16 horas após a dose, no fim do intervalo de dosagem (ou seja, 12 horas após a dose noturna de 150 mg de dabigatrano), foi de 59,7 ng/ml, com um intervalo de 38,6- 94,5 ng/ml (intervalo de percentis 25-75). Para o tratamento de TVP e EP, com dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia,

- o percentil 90 das concentrações plasmáticas de dabigatrano em vale (10-16 horas após a dose anterior) foi de cerca de 146 ng/ml,
- um ECT em vale (10- 16 horas após a dose anterior), elevado aproximadamente 2,3 vezes em comparado com o valor basal, refere-se ao percentil 90 observado do prolongamento do ECT de 74 segundos,
- o percentil 90 do aPTT em vale (10- 16 horas após a dose anterior) foi de 62 segundos, o que

seria 1,8 vezes superior ao valor basal.

Em doentes tratados para prevenção de recorrência de TVP e EP com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia, não existem dados farmacocinéticos disponíveis.

Eficácia e segurança clínica

Origem étnica

Não foram observadas diferenças étnicas clinicamente relevantes entre os doentes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses.

Estudos clínicos na profilaxia do TEV após cirurgia major – artroplastia total

Em 2 grandes ensaios aleatorizados, de grupos paralelos, com dupla ocultação, para confirmação da dose, os doentes submetidos a cirurgia ortopédica *major* eletiva (um para artroplastia total do joelho e outro para artroplastia total da anca) receberam 75 mg ou 110 mg de dabigatrano etexilato nas 1-4 horas seguintes à cirurgia, seguidos de 150 mg ou 220 mg uma vez ao dia, depois de assegurada a hemóstase, ou enoxaparina 40 mg no dia anterior à cirurgia e diariamente a partir daí. No estudo RE-MODEL (artroplastia total do joelho), o tratamento foi de 6-10 dias e no estudo RE-NOVATE (artroplastia total da anca) de 28-35 dias. Foram tratados 2.076 doentes (joelho) e 3.494 (anca), respetivamente.

O parâmetro de avaliação primário para ambos os ensaios foi o composto de TEV total (incluindo EP, TVP proximal e distal, independentemente de ser sintomático ou assintomático, detetado por venografia de rotina) e a mortalidade por qualquer causa. O composto de TEV *major* (incluindo EP e TVP proximal, independentemente de ser sintomático ou assintomático detetado por venografia de rotina) e a mortalidade relacionada com TEV constituíram um parâmetro de avaliação secundário e são considerados de melhor relevância clínica. Os resultados de ambos os ensaios demonstraram que o efeito antitrombótico do dabigatrano etexilato 220 mg e 150 mg não foi estatisticamente inferior ao da enoxaparina no TEV total e na mortalidade por todas as causas. A estimativa pontual para a incidência de TEV *major* e mortalidade relacionada com TEV para a dose de 150 mg foi ligeiramente pior do que para a enoxaparina (tabela 19). Foram observados melhores resultados com a dose de 220 mg, em que a estimativa pontual de TEV *major* foi ligeiramente melhor do que a da enoxaparina (tabela 19).

Os estudos clínicos foram realizados numa população de doentes com uma idade média > 65 anos.

Nos estudos clínicos de fase 3 não se verificaram diferenças nos dados de eficácia e segurança entre homens e mulheres.

Na população de doentes estudada no RE-MODEL e no RE-NOVATE (5.539 doentes tratados), 51% sofria de hipertensão concomitante, 9% de diabetes concomitante, 9% de doença arterial coronária concomitante e 20% tinham antecedentes de insuficiência venosa. Nenhuma destas patologias teve impacto sobre os efeitos do dabigatrano na prevenção do TEV ou nas taxas de hemorragia.

Os dados para o parâmetro de avaliação de TEV *major* e mortalidade relacionada com o TEV foram homogêneos em relação ao parâmetro de avaliação de eficácia primário e são apresentados na tabela 19.

Os dados relativos ao parâmetro de avaliação total de TEV e mortalidade por qualquer causa são apresentados na tabela 20.

Os dados para os parâmetros de avaliação de hemorragia *major* adjudicados são apresentados na tabela 21 abaixo.

Tabela 19: Análise do TEV *major* e da mortalidade relacionada com o TEV durante o período de tratamento nos estudos de cirurgia ortopédica RE-MODEL e RE-NOVATE.

Ensaio	Dabigatrano Etexilato 220 mg uma vez ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg uma vez ao dia	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	909	888	917
Incidências (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Taxa de risco 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)
Taxa de risco vs. enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95%	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 20: Análise do TEV total e mortalidade por qualquer causa durante o período de tratamento dos estudos em cirurgia ortopédica RE-NOVATE e RE-MODEL.

Ensaio	Dabigatrano Etexilato 220 mg uma vez ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg uma vez ao dia	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	880	874	897
Incidências (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Taxa de risco vs. enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95%	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (joelho)			
N	503	526	512
Incidências (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Taxa de risco vs. enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95%	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabela 21: Acontecimentos hemorrágicos *major* por tratamento nos estudos individuais RE-MODEL e RE-NOVATE.

Ensaio	Dabigatrano Etexilato 220 mg uma vez ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg uma vez ao dia	Enoxaparina 40 mg
--------	---	---	-------------------

RE-NOVATE (anca)			
Doentes tratados N	1.146	1.163	1.154
Número de acontecimentos hemorrágicos <i>major</i> N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (joelho)			
Doentes tratados N	679	703	694
Número de acontecimentos hemorrágicos <i>major</i> N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco

A evidência clínica para a eficácia do dabigatrano etexilato provém do estudo RE-LY (*Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), um estudo multicêntrico, multinacional, aleatorizado, de grupos paralelos, de duas doses dabigatrano etexilato (110 mg e 150 mg duas vezes ao dia) em ocultação comparadas com a varfarina em regime aberto, em doentes com fibrilhação auricular com risco moderado a elevado de AVC e embolismo sistémico. O objetivo primário deste estudo foi determinar se o dabigatrano etexilato era não-inferior à varfarina na redução da ocorrência do parâmetro de avaliação composto AVC e embolismo sistémico. A superioridade estatística também foi analisada.

No estudo RE-LY, foi aleatorizado um total de 18.113 doentes, com uma idade média de 71,5 anos e uma pontuação média CHADS₂ de 2,1. A população de doentes era 64% masculina, 70% caucasiana e 16% asiática.

Nos doentes aleatorizados para a varfarina, a percentagem média de tempo no intervalo terapêutico (TTR) (INR 2-3) foi de 64,4 % (a mediana de TTR foi de 67 %).

O estudo RE-LY demonstrou que o dabigatrano etexilato, numa dose de 110 mg duas vezes ao dia, é não-inferior à varfarina na prevenção do AVC e do embolismo sistémico em indivíduos com fibrilhação auricular, com um risco reduzido de HIC, hemorragia total e hemorragia *major*. A dose de 150 mg duas vezes ao dia reduz significativamente o risco de AVC isquémico e hemorrágico, morte vascular, HIC e hemorragia total em comparação à varfarina. As taxas de hemorragias *major* com esta dose foram comparáveis às da varfarina. As taxas de EM aumentaram ligeiramente com o dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia e 150 mg duas vezes ao dia em comparação à varfarina (taxa de risco 1,29; $p=0,0929$ e taxa de risco 1,27; $p=0,1240$, respetivamente). Com a melhoria da monitorização do INR, houve uma diminuição dos benefícios observados do dabigatrano etexilato em comparação com a varfarina.

As tabelas 22-24 apresentam pormenores dos principais resultados na população em total:

Tabela 22: Análise do primeiro acontecimento de AVC ou embolismo sistémico (parâmetro de avaliação primário) durante o período de estudo no RE-LY.

	Dabigatrano Etexilato 110 mg duas vezes ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Indivíduos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
AVC/ e/ou embolismo sistémico			
Incidências (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Superioridade do valor de p	$p=0,2721$	$p=0,0001$	

% refere-se à taxa anual de ocorrências

Tabela 23: Análise da primeira ocorrência de AVC isquêmico ou hemorrágico durante o período de estudo no RE-LY.

	Dabigatrano Etexilato 110 mg duas vezes ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Indivíduos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
AVC			
Incidências (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
valor de <i>p</i>	0,3553	0,0001	
Embolismo sistêmico			
Incidências (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
valor de <i>p</i>	0,3099	0,1582	
AVC isquêmico			
Incidências (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
valor de <i>p</i>	0,3138	0,0351	
AVC hemorrágico			
Incidências (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
valor de <i>p</i>	0,0001	< 0,0001	

% refere-se à taxa anual de ocorrências

Tabela 24: Análise da mortalidade por todas as causas e sobrevida cardiovascular durante o período de estudo no RE-LY.

	Dabigatrano Etexilato 110 mg duas vezes ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Indivíduos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Mortalidade por todas as causas			
Incidências (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
valor de <i>p</i>	0,1308	0,0517	
Mortalidade vascular			
Incidências (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
valor de <i>p</i>	0,2081	0,0430	

% refere-se à taxa anual de ocorrências

As tabelas 25-26 apresentam os resultados do parâmetro de avaliação primário de eficácia e segurança em subpopulações relevantes:

Para o parâmetro de avaliação primário, AVC e embolismo sistêmico, não foram identificados subgrupos (ou seja, idade, peso, sexo, função renal, etnia etc.) com uma taxa de risco diferente em comparação com a varfarina.

Tabela 25: Taxa de Risco e IC 95% para AVC/embolismo sistêmico por subgrupos.

Parâmetro de avaliação	Dabigatrano Etxilato 110 mg duas vezes ao dia vs. Varfarina	Dabigatrano Etxilato 150 mg duas vezes ao dia vs. varfarina
Idade (anos)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
$65 \leq e < 75$	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
ClCr (ml/min)		
$30 \leq e < 50$	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
$50 \leq e < 80$	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Para o parâmetro de avaliação primário de segurança de hemorragia *major*, verificou-se uma interação entre o efeito do tratamento e a idade. O risco relativo de hemorragia com dabigatrano em comparação com a varfarina aumentou com a idade. O risco relativo foi mais elevado em doentes ≥ 75 anos. A utilização concomitante de antiplaquetários, AAS ou clopidogrel duplica aproximadamente as taxas de MBE tanto com o dabigatrano etxilato como com a varfarina. Não houve interação significativa dos efeitos do tratamento com os subgrupos de função renal e pontuação CHADS₂.

Tabela 26: Taxa de Risco e IC 95% para hemorragias *major* por subgrupos.

Parâmetro de avaliação	Dabigatrano Etxilato 110 mg duas vezes ao dia vs. Varfarina	Dabigatrano Etxilato 150 mg duas vezes ao dia vs. Varfarina
Idade (anos)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
$65 \leq e < 75$	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
ClCr (ml/min)		
$30 \leq e < 50$	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
$50 \leq e < 80$	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Utilização de AAS	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Utilização de clopidogrel	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Extensão multicêntrica de longo prazo do tratamento com dabigatrano em doentes com fibrilhação auricular que completaram o estudo RE-LY)

O estudo de extensão RE-LY (RELY-ABLE) forneceu informações adicionais de segurança numa coorte de doentes que continuaram com a mesma dose de dabigatrano etxilato que lhes foi atribuída no estudo RE-LY. Os doentes eram elegíveis para o estudo RELY-ABLE se não tivessem suspenso permanentemente a medicação do estudo no momento da sua visita final do estudo RE-LY. Os doentes inscritos continuaram a receber a mesma dose de dabigatrano etxilato, em dupla ocultação, atribuída aleatoriamente no estudo RE-LY, durante até 43 meses de seguimento após o estudo RE-LY (média do período total de seguimento RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 anos). Foram incluídos 5.897 doentes, representando 49% dos doentes inicialmente aleatorizados para receber dabigatrano etxilato no RE-LY e 86% dos doentes elegíveis para o RELY-ABLE.

Durante os 2,5 anos adicionais de tratamento no RELY-ABLE, com uma exposição máxima de mais de 6 anos (período total de exposição no RELY + RELY-ABLE), o perfil de segurança a longo prazo do

dabigatrano etexilato foi confirmado para ambas as doses de teste 110 mg 2 vezes ao dia e 150 mg 2 vezes ao dia. Não foram observados novos dados de segurança. As taxas de acontecimentos objetivos, incluindo hemorragia major e outros acontecimentos hemorrágicos, foram consistentes com as observadas no RE-LY.

Dados de estudos não intervencionais

Um estudo não intervencional (GLORIA-AF) recolheu prospectivamente (na sua segunda fase) dados de segurança e eficácia em doentes recém-diagnosticados com FANV tratados com dabigatrano etexilato num contexto de mundo real. O estudo incluiu 4.859 doentes a tomar dabigatrano etexilato (55% tratados com 150 mg 2 vezes ao dia, 43% tratados com 110 mg 2 vezes ao dia, 2% tratados com 75 mg 2 vezes ao dia). Os doentes foram seguidos durante 2 anos. As médias das pontuações CHADS₂ e HAS-BLED foram de 1,9 e 1,2, respetivamente. O tempo médio de seguimento sob tratamento foi de 18,3 meses. Ocorreram hemorragias *major* em 0,97 por cada 100 doentes-ano. Foram notificadas hemorragias com risco de vida em 0,46 por 100 doentes-ano, a hemorragia intracraniana em 0,17 por 100 doentes-ano e a hemorragia gastrointestinal em 0,60 por 100 doentes-ano. Os acidentes vasculares cerebrais ocorreram em 0,65 por 100 doentes-ano.

Além disso, num estudo não intervencional [Graham DJ *et al*, *Circulation*. 2015;131:157-164] em mais de 134.000 doentes idosos com FANV nos Estados Unidos (contribuindo com mais de 37.500 doentes-ano com tempo de seguimento em terapêutica), o dabigatrano etexilato (84% dos doentes tratados com 150 mg 2 vezes ao dia, 16% dos doentes tratados com 75 mg 2 vezes ao dia) foi associado a um risco reduzido de AVC isquémico (taxa de risco 0,80, intervalo de confiança [IC] de 95% 0,67-0,96), hemorragia intracraniana (taxa de risco 0,34, IC 0,26-0,46), e mortalidade (taxa de risco 0,86, IC 0,77-0,96) e aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (taxa de risco 1,28, IC 1,14-1,44) em comparação com a varfarina. Não foi encontrada qualquer diferença para hemorragias *major* (taxa de risco 0,97, IC 0,88- 1,07).

Estas observações em contextos do mundo real são consistentes com o perfil de segurança e eficácia estabelecido para o dabigatrano etexilato no estudo RE-LY para esta indicação.

Doentes que foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) com colocação de stent

Foi conduzido um estudo prospetivo, aleatório, aberto, com ocultação em termos de parâmetro de avaliação (PROBE) (Fase IIIb) para avaliar a terapêutica dupla com dabigatrano etexilato (110 mg ou 150 mg 2 vezes ao dia) mais clopidogrel ou ticagrelor (antagonista P2Y₁₂) vs. terapêutica tripla com varfarina (ajustada em função do INR 2,0-3,0) mais clopidogrel ou ticagrelor e AAS em 2.725 doentes com fibrilhação auricular não valvular que foram submetidos a uma ICP com stent (RE-DUAL PCI). Os doentes foram aleatorizados para terapêutica dupla com dabigatrano etexilato 110 mg 2 vezes ao dia, terapêutica dupla com dabigatrano etexilato 150 mg 2 vezes ao dia ou terapêutica tripla com varfarina. Os doentes idosos fora dos Estados Unidos (≥ 80 anos de idade para todos os países, ≥ 70 anos de idade para o Japão) foram aleatoriamente atribuídos ao grupo de terapêutica dupla com dabigatrano etexilato 110 mg ou ao grupo de terapêutica tripla com varfarina. O parâmetro de avaliação primário foi um parâmetro de avaliação combinado de hemorragias *major* com base na definição ISTH ou em acontecimentos hemorrágicos não *major* clinicamente relevante.

A incidência do parâmetro de avaliação primário foi de 15,4 % (151 doentes) no grupo de dabigatrano etexilato a 110 mg em terapêutica dupla em comparação com 26,9 % (264 doentes) no grupo da varfarina em terapêutica tripla (taxa de risco 0,52; IC 95% 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ para não inferioridade e $P < 0,0001$ para superioridade) e 20,2% (154 doentes) no grupo de dabigatrano etexilato a 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 25,7% (196 doentes) no grupo correspondente da varfarina em terapêutica tripla (taxa de risco 0,72; IC 95% 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ para não inferioridade e $P = 0,002$ para superioridade). Como parte da análise descritiva, os acontecimentos hemorrágicos maiores TIMI (trombólise no enfarte do miocárdio) foram menores em ambos os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla do que no grupo da varfarina em terapêutica tripla: 14 acontecimentos (1,4%) no grupo de dabigatrano etexilato 110 mg em terapêutica dupla em comparação com 37 acontecimentos (3,8%) no grupo da varfarina terapêutica tripla (taxa de risco 0,37; IC 95% 0,20, 0,68; $P = 0,002$) e 16 acontecimentos (2,1%) no grupo de dabigatrano etexilato a 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 30 acontecimentos (3,9%) no grupo correspondente da varfarina em de terapêutica

tripla taxa de risco 0,51; IC 95% 0,28, 0,93; P=0,03). Ambos os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla tiveram taxas mais baixas de hemorragia intracraniana do que o grupo correspondente da varfarina em de terapêutica tripla: 3 acontecimentos (0,3%) no grupo dabigatrano etexilato a 110 mg em terapêutica dupla em comparação com 10 acontecimentos (1,0%) no grupo de varfarina em terapêutica tripla (taxa de risco 0,30; IC 95% 0,08, 1,07; P=0,06) e 1 acontecimento (0,1%) no grupo de dabigatrano etexilato a 150 mg em terapêutica dupla, em comparação com 8 acontecimentos (1,0%) no grupo correspondente de varfarina em de terapêutica tripla (taxa de risco 0,12; IC 95% 0,02, 0,98; P=0,047). A incidência do parâmetro de avaliação de eficácia composto de morte, acontecimentos tromboembólicos (enfarte do miocárdio, AVC ou embolismo sistémico) ou revascularização não planeada nos dois grupos combinados de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla foi não-inferior ao grupo da varfarina em terapêutica tripla varfarina (13,7% vs. 13,4%, respetivamente; taxa de risco 1,04; IC 95%: 0,84; 1,29; P=0,0047 para a não inferioridade). Não se registaram diferenças estatísticas nos componentes individuais dos parâmetros de eficácia entre os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla e o grupo da varfarina em terapêutica tripla.

Este estudo demonstrou que a terapêutica dupla com dabigatrano etexilato e um antagonista P2Y₁₂ reduziu significativamente o risco de hemorragia em comparação com a varfarina em terapêutica tripla, com não inferioridade para o parâmetro de avaliação composto de acontecimentos tromboembólicos em doentes com fibrilhação auricular submetidos a ICP com stent.

Tratamento de TVP e EP em adultos (tratamento TVP/EP)

A eficácia e a segurança foram investigadas em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, de grupos paralelos, replicados, RE-COVER e RE-COVER II. Estes estudos compararam o dabigatrano etexilato (150 mg 2 vezes ao dia) com a varfarina (INR alvo 2,0- 3,0) em doentes com TVP aguda e/ou EP. O objetivo primário destes estudos consistiu em determinar se o dabigatrano etexilato era não-inferior à varfarina na redução da ocorrência do parâmetro de avaliação primário, correspondente à combinação de TVP sintomática recorrente e/ou EP e mortes associada no período de tratamento de 6 meses.

Nos estudos combinados RE-COVER e RE-COVER II, um total de 5.153 doentes foram aleatorizados e 5 107 foram tratados.

A duração do tratamento com dose fixa de dabigatrano foi de 174,0 dias sem monitorização da coagulação. Para os doentes aleatorizados para varfarina, a mediana do tempo no intervalo terapêutico (INR 2,0 a 3,0) foi de 60,6 %.

Os estudos demonstraram que o tratamento com dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia era não inferior ao tratamento com varfarina (margem de não inferioridade para RE-COVER e RE-COVER II: 3,6 para a diferença de risco e 2,75 para o rácio de risco).

Tabela 27: Análise dos parâmetros de eficácia primários e secundários (o TEV é um composto de TVP e/ou EP) até ao final do período pós-tratamento para os estudos agrupados RE-COVER e RE-COVER II.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Doentes tratados	2.553	2.554
TEV sintomático recorrente e morte associada ao TEV	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Taxa de risco vs. varfarina (intervalo de confiança de 95%)	1,09 (0,77; 1,54)	
Parâmetros de avaliação secundários da eficácia		
TEV sintomático recorrente e mortalidade por qualquer causa	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Intervalo de confiança de 95%	3,52; 5,13	3,34; 4,91
TVP sintomática	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Intervalo de confiança de 95%	1,29; 2,35	1,09; 2,08
EP sintomático	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Intervalo de confiança de 95%	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Morte associada ao TEV	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Intervalo de confiança de 95%	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Mortalidade por qualquer causa	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Intervalo de confiança de 95%	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prevenção de TVP e EP recorrentes em adultos (prevenção de TVP/EP)

Foram realizados dois estudos aleatórios, de grupos paralelos e em dupla ocultação em doentes previamente tratados com terapia anticoagulante. O RE-MEDY, estudo controlado com varfarina, incluiu doentes já tratados durante 3 a 12 meses com necessidade de tratamento anticoagulante adicional e o RE-SONATE, estudo controlado com placebo, incluiu doentes já tratados durante 6 a 18 meses com inibidores da vitamina K.

O objetivo do estudo RE-MEDY foi comparar a segurança e a eficácia do dabigatrano etexilato oral (150 mg 2 vezes ao dia) com a varfarina (INR alvo 2,0- 3,0) para o tratamento e a prevenção a longo prazo da TVP e/ou EP sintomática recorrente. No total, foram aleatorizados 2 866 doentes e tratados 2 856 doentes. A duração do tratamento com dabigatrano etexilato variou de 6 a 36 meses (mediana de 534,0 dias). Para os doentes aleatorizados para varfarina, a mediana do tempo no intervalo terapêutico (INR 2,0- 3,0) foi de 64,9 %.

O RE-MEDY demonstrou que o tratamento com dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia era não inferior à varfarina (margem de não inferioridade: 2,85 para o rácio de risco e 2,8 para a diferença de risco).

Tabela 28: Análise dos parâmetros de eficácia primários e secundários (o TEV é uma combinação de TVP e/ou EP) até ao final do período pós-tratamento do estudo RE-MEDY.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Doentes tratados	1.430	1.426
TEV sintomático recorrente e mortalidade associada ao TEV	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Taxa de risco vs. varfarina (intervalo de confiança de 95%)	1,44 (0,78; 2,64)	
Margem de não-inferioridade	2,85	
Doentes com 1 acontecimento aos 18 meses	22	17
Risco cumulativo em 18 meses (%)	1,7	1,4
Diferença de risco vs. varfarina (%)	0,4	
Intervalo de confiança de 95%		
Margem de não-inferioridade	2,8	
Parâmetros de avaliação secundários da eficácia		
TEV sintomático recorrente e mortalidade por qualquer causa	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Intervalo de confiança de 95%	2,12; 3,95	1,77; 3,48
TVP sintomática	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Intervalo de confiança de 95%	0,69; 1,90	0,49; 1,55
EP sintomática	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Intervalo de confiança de 95%	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Morte associada ao TEV	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Mortes por qualquer causa	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Intervalo de confiança de 95%	0,69; 1,90	0,80; 2,07

O objetivo do estudo RE-SONATE foi avaliar a superioridade do dabigatrano etexilato comparativamente ao placebo na prevenção de TVP sintomática recorrente e/ou EP em doentes que já tinham completado 6 a 18 meses de tratamento com AVK. A terapêutica pretendida foi 6 meses de dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia sem necessidade de monitorização.

O RE-SONATE demonstrou que o dabigatrano etexilato foi superior ao placebo na prevenção de acontecimentos sintomáticos recorrentes de TVP/EP, incluindo mortes inexplicáveis, com uma redução do risco de 5,6% para 0,4% (redução do risco relativo de 92% com base na taxa de risco) durante o período de tratamento ($p < 0,0001$). Todas as análises secundárias e de sensibilidade do parâmetro de avaliação primário e de todos os parâmetros de avaliação secundários demonstraram superioridade do dabigatrano etexilato em relação ao placebo. O estudo incluiu um seguimento observacional durante 12 meses após a conclusão do tratamento. Após a interrupção da medicação em estudo, o efeito manteve-se

até ao final do seguimento, indicando que o efeito inicial do tratamento com dabigatrano etexilato foi preservado. Não foi observado qualquer efeito de *rebound*. No final do seguimento, os acontecimentos de TEV nos doentes tratados com dabigatrano etexilato foram de 6,9% vs. 10,7% no grupo do placebo (taxa de risco 0,61 (IC 95% 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Tabela 29: Análise dos parâmetros de eficácia primários e secundários (o TEV é uma combinação de TVP e/ou EP) até ao final do período pós-tratamento do estudo RE-SONATE.

	Dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Placebo
Doentes tratados	681	662
TEV sintomático recorrente e mortalidade associada	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Taxa de risco vs placebo (intervalo de confiança de 95%)	0,08 (0,02, 0,25)	
Valor de p de superioridade	<0,0001	
Parâmetros de avaliação secundários da eficácia		
TEV sintomático recorrente e mortalidade por qualquer causa	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Intervalo de confiança de 95%	0,09; 1,28	3,97; 7,62
TVP sintomática	2 (0,3%)	23 (3,5%)
Intervalo de confiança de 95%	0,04; 1,06	2,21; 5,17
EP sintomática	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Mortalidade associada ao TEV	0 (0)	0 (0)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Morte inexplicável	0 (0)	2 (0,3%)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Mortalidade por qualquer causa	0 (0)	2 (0,3%)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Estudos clínicos na prevenção do tromboembolismo em doentes com próteses valvulares cardíacas

Um estudo de fase II avaliou o dabigatrano etexilato e a varfarina num total de 252 doentes submetidos recentemente a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica (ou seja, durante o período de internamento em curso) e em doentes que receberam uma substituição de válvula cardíaca mecânica há mais de três meses. Foram observados mais acontecimentos tromboembólicos (sobretudo AVC e trombose sintomática/assintomática da válvula protésica) e mais acontecimentos hemorrágicos com o dabigatrano etexilato do que com a varfarina. Nos doentes recentemente submetidos a cirurgia, as hemorragias *major* manifestaram-se predominantemente como derrames pericárdicos hemorrágicos, especificamente nos doentes que iniciaram o dabigatrano etexilato logo (ou seja, no Dia 3) após a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica (ver secção 4.3).

População pediátrica

Estudos clínicos na profilaxia do TEV após uma cirurgia major – artroplastia total Prevenção do AVC e da embolia sistêmica em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a apresentação dos resultados dos estudos com o dabigatrano etexilato em todos os subgrupos da população pediátrica para a indicação de prevenção primária de TEV em doentes submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou artroplastia total do joelho e para a indicação de prevenção de AVC e embolia sistêmica em doentes com FANV (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

Tratamento do TEV e prevenção do TEV recorrente em doentes pediátricos

O estudo DIVERSITY foi realizado com o objetivo de demonstrar a eficácia e a segurança do dabigatrano etexilato em comparação com o tratamento padrão para o tratamento do TEV em doentes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos de idade. O estudo foi concebido como estudo de não-inferioridade, aberto, aleatorizado, de grupos paralelos. Os doentes inscritos foram aleatorizados de acordo com um esquema 2:1 para uma formulação adequada à idade (cápsulas, péletes revestidos ou solução oral) de dabigatrano etexilato (doses ajustadas à idade e ao peso) ou tratamento padrão composto por heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou antagonistas da vitamina K (AVK) ou fondaparinux (1 doente com 12 anos de idade). O parâmetro de avaliação primário foi um parâmetro de avaliação composto de doentes com resolução completa do trombo, ausência de TEV recorrente e ausência de mortalidade relacionada ao TEV. Os critérios de exclusão incluíram meningite ativa, encefalite e abscesso intracraniano.

No total, foram aleatorizados 267 doentes. Destes, 176 doentes foram tratados com dabigatrano etexilato e 90 doentes de acordo com o tratamento padrão (1 doente aleatorizado não foi tratado). 168 doentes tinham entre 12 e menos de 18 anos de idade, 64 doentes tinham entre 2 e menos de 12 anos de idade e 35 doentes tinham menos de 2 anos de idade.

Dos 267 doentes aleatorizados, 81 doentes (45,8%) no grupo do dabigatrano etexilato e 38 doentes (42,2%) no grupo do tratamento padrão cumpriram os critérios para o parâmetro de avaliação primário composto (resolução completa do trombo, ausência de TEV recorrente e ausência mortalidade associada ao TEV). A diferença de taxa correspondente demonstrou a não inferioridade do dabigatrano etexilato em relação ao tratamento padrão. De uma forma geral, também foram observados resultados consistentes entre subgrupos: não houve diferenças significativas no efeito do tratamento para os subgrupos por idade, sexo, região e presença de determinados fatores de risco. Para os 3 diferentes grupos etários, as proporções de doentes que atingiram o parâmetro de avaliação primário de eficácia nos grupos dabigatrano etexilato e tratamento padrão, respetivamente, foram 13/22 (59,1%) e 7/13 (53,8%) nos doentes desde o nascimento até < 2 anos de idade, 21/43 (48,8%) e 12/21 (57,1%) nos doentes com idade entre 2 e < 12 anos de idade, e 47/112 (42,0%) e 19/56 (33,9%) nos doentes com idade entre 12 e < 18 anos de idade.

Foram notificadas hemorragias *major* em 4 doentes (2,3%) no grupo do dabigatrano etexilato e em 2 doentes (2,2%) no grupo de tratamento padrão. Não houve uma diferença estatisticamente significativa no tempo até ao primeiro evento hemorrágico *major*. 38 doentes (21,6%) no braço do dabigatrano etexilato e 22 doentes (24,4%) no braço de tratamento padrão sofreram qualquer acontecimento hemorrágico adjudicado, a maioria dos quais classificados como ligeiros. O parâmetro de avaliação combinado de evento hemorrágico *major* (MBE) adjudicado ou hemorragia não *major* clinicamente relevante (CRNM) (em tratamento) foi notificado em 6 (3,4%) doentes no grupo do dabigatrano etexilato e em 3 (3,3%) doentes no grupo de tratamento padrão.

Foi realizado um estudo prospetivo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, de coorte prospetiva de segurança de braço único e de fase III (1160.108) para avaliar a segurança do dabigatrano etexilato para a prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos de idade. Os doentes que necessitaram de anticoagulação adicional devido à presença de um fator de risco clínico depois de completarem o tratamento inicial para o TEV confirmado (durante pelo menos 3 meses) ou depois de completarem o estudo DIVERSITY foram autorizados a ser incluídos no estudo. Os doentes elegíveis receberam doses ajustadas à idade e ao peso de uma formulação adequada à idade (cápsulas, péletes revestidos ou solução oral) de dabigatrano etexilato até à resolução do fator de risco clínico, ou até um

máximo de 12 meses. Os parâmetros de avaliação primários do estudo incluíram a recorrência de TEV, acontecimentos hemorrágicos *major* e *minor* e a mortalidade (global e relacionada com acontecimentos trombóticos ou tromboembólicos) aos 6 e 12 meses. Os acontecimentos de resultado foram adjudicados por um comité de adjudicação independente em ocultação.

Ao todo, foram admitidos 214 doentes no estudo; entre eles 162 doentes no grupo etário 1 (de 12 a menos de 18 anos de idade), 43 doentes no grupo etário 2 (de 2 a menos de 12 anos de idade) e 9 doentes no grupo etário 3 (do nascimento a menos de 2 anos de idade). Durante o período de tratamento, 3 doentes (1,4%) tiveram um TEV recorrente confirmado por adjudicação nos primeiros 12 meses após o início do tratamento. Foram notificados acontecimentos hemorrágicos confirmados por adjudicação durante o período de tratamento em 48 doentes (22,5%) nos primeiros 12 meses. A maioria dos acontecimentos hemorrágicos foram ligeiros. Em 3 doentes (1,4%), ocorreu um evento hemorrágico *major* confirmado por adjudicação nos primeiros 12 meses. Em 3 doentes (1,4%), foi notificada uma hemorragia CRNM confirmada por adjudicação nos primeiros 12 meses. Não ocorreram mortes durante o tratamento. Durante o período de tratamento, 3 doentes (1,4%) desenvolveram síndrome pós-trombótica (SPT) ou agravamento da SPT nos primeiros 12 meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o dabigatrano etexilato é rápida e completamente convertido em dabigatrano, que é a forma ativa no plasma. A clivagem do pró-fármaco dabigatrano etexilato por hidrólise catalisada por esterase no princípio ativo dabigatrano é a reação metabólica predominante. A biodisponibilidade absoluta do dabigatrano após a administração oral de dabigatrano etexilato foi de aproximadamente 6,5%. Após a administração oral de dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético do dabigatrano no plasma é caracterizado por um rápido aumento das concentrações plasmáticas, com a $C_{m\acute{a}x}$ alcançada 0,5 a 2,0 horas após a administração.

Absorção

Um estudo que avaliou a absorção pós-operatória do dabigatrano etexilato, 1-3 horas após a cirurgia, demonstrou uma absorção relativamente lenta quando comparada com voluntários saudáveis, apresentando um perfil de concentração plasmática-tempo mais uniforme, sem concentrações plasmáticas de pico elevadas. As concentrações plasmáticas de pico são atingidas 6 horas após a administração no período pós-operatório devido a fatores como a anestesia, a paresia GI e os efeitos cirúrgicos, independentemente da formulação oral do medicamento. Ficou demonstrado num estudo posterior que a absorção lenta e retardada está normalmente presente apenas no dia da cirurgia. Nos dias seguintes, a absorção do dabigatrano é rápida, com concentrações plasmáticas de picos atingidas 2 horas após a administração do medicamento.

A ingestão de alimentos não afeta a biodisponibilidade do dabigatrano etexilato, mas atrasa o tempo até as concentrações plasmáticas de pico em 2 horas.

A $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC foram proporcionais à dose.

A biodisponibilidade oral pode ser superior em 75% após uma dose única e em 37% no estado estacionário, comparativamente com a formulação de referência da cápsula, se os péletes forem ingeridos sem o invólucro da cápsula de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Por conseguinte, a integridade das cápsulas de HPMC deve ser sempre preservada na utilização clínica para evitar um aumento não intencional da biodisponibilidade do dabigatrano etexilato (ver secção 4.2).

Distribuição

Observou-se uma baixa ligação independente da concentração, do dabigatrano às proteínas plasmáticas humanas (34%-35%). O volume de distribuição do dabigatrano de 60-70 l excedeu o volume de água corporal total, indicando uma distribuição tecidual moderada do dabigatrano.

Biotransformação

O metabolismo e a excreção do dabigatrano foram estudados após administração de uma dose única intravenosa de dabigatrano marcado radioativamente em indivíduos saudáveis do sexo masculino. Após uma dose intravenosa, a radioatividade derivada do dabigatrano foi eliminada principalmente na urina (85%). A excreção fecal representou 6 % da dose administrada. A recuperação da radioatividade total variou entre 88- 94 % da dose administrada até 168 horas após a administração.

O dabigatrano é sujeito a conjugação, formando acilglucuronidos farmacologicamente ativos. Existem quatro isómeros de posição, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronido, cada um dos quais contribui menos de 10% do total de dabigatrano plasmático. Apenas foi possível detetar vestígios de outros metabolitos com métodos analíticos altamente sensíveis. O dabigatrano é eliminado primeiramente na forma inalterada na urina, a uma taxa de aproximadamente 100 ml/min correspondente à taxa de filtração glomerular.

Eliminação

As concentrações plasmáticas de dabigatrano apresentaram um declínio biexponencial com uma semivida terminal média de 11 horas em indivíduos idosos saudáveis. Após doses múltiplas, foi observada uma semivida terminal de cerca de 12-14 horas. A semivida foi independente da dose. A semivida é prolongada caso a função renal esteja comprometida, tal como apresentado na tabela 30.

Populações especiais

Insuficiência renal

Em estudos de fase I, a exposição (AUC) do dabigatrano após a administração oral de dabigatrano etexilato é aproximadamente 2,7 vezes superior em voluntários adultos com insuficiência renal moderada (ClCr entre 30 e 50 ml/min) do que nos voluntários sem insuficiência renal.

Num pequeno número de voluntários adultos com insuficiência renal grave (ClCr 10- 30 ml/min), a exposição (AUC) ao dabigatrano foi aproximadamente 6 vezes superior e a semivida aproximadamente 2 vezes mais longa do que a observada numa população sem insuficiência renal (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Tabela 30: Semivida do dabigatrano total em indivíduos saudáveis e indivíduos com função renal diminuída.

Taxa de filtração glomerular (ClCr,) [ml/min]	gMédia (gCV %; intervalo) semivida [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)

Adicionalmente, a exposição ao dabigatrano (em vale e em pico) foi avaliada num estudo farmacocinético prospetivo, aberto, aleatorizado em doentes com compromisso renal grave (definido como depuração da creatinina [CrCl] 15-30 ml/min) que receberam dabigatrano etexilato 75 mg duas vezes ao dia. Este regime resultou numa média geométrica da concentração em vale de 155 ng/ml (gCV de 76,9 %), medida imediatamente antes da administração da dose seguinte e numa média geométrica da concentração em pico de 202 ng/ml (gCV de 70,6 %) medida duas horas após a administração da última dose.

A depuração do dabigatrano por hemodiálise foi estudada em 7 doentes adultos com doença renal em fase terminal (ESRD) sem fibrilhação auricular. A diálise foi efetuada com um caudal de dialisado de 700 ml/min, duração de quatro horas e um caudal sanguíneo de 200 ml/min ou 350-390 ml/min. Isto resultou na remoção de 50% a 60%, respetivamente, das concentrações de dabigatrano. A quantidade de

substância depurada por diálise é proporcional ao débito sanguíneo, até um débito de 300 ml/min. A atividade anticoagulante do dabigatrano diminuiu com a diminuição das concentrações plasmáticas e a relação PK/PD não foi afetada pelo procedimento.

A mediana da ClCr no RE-LY foi de 68,4 ml/min. Quase metade (45,8 %) dos doentes RE-LY tiveram uma ClCr > 50- < 80 ml/min. Os doentes com compromisso renal moderado (ClCr entre 30 e 50 ml/min) apresentaram, em média, concentrações plasmáticas de dabigatrano pré e pós-administração 2,29 vezes e 1,81 vezes superiores, respetivamente, quando comparados com doentes sem compromisso renal (ClCr ≥ 80 ml/min).

A mediana do ClCr no estudo RE-COVER foi de 100,4 ml/min. 21,7% dos doentes apresentaram compromisso renal ligeiro (ClCr >50- < 80 ml/min) e 4,5 % dos doentes apresentaram compromisso renal moderado (ClCr entre 30 e 50 ml/min). Os doentes com compromisso renal ligeiro e moderado apresentaram, no estado estacionário, uma média de concentrações plasmáticas de dabigatrano pré-administração 1,8 vezes e 3,6 vezes superior em comparação com os doentes com ClCr > 80 ml/min, respetivamente. Valores semelhantes para ClCr foram encontrados no RE-COVER II.

A mediana da ClCr nos estudos RE-MEDY e RE-SONATE foi de 99,0 ml/min e 99,7 ml/min, respetivamente. 22,9 % e 22,5 % dos doentes tinham uma ClCr > 50- < 80 ml/min, e 4,1 % e 4,8 % tinham um ClCr entre 30 e 50 ml/min nos estudos RE-MEDY e RE-SONATE.

Doentes idosos

Estudos farmacocinéticos específicos de fase I em idosos demonstraram um aumento de 40 a 60% na AUC e de mais de 25% na $C_{m\acute{a}x}$ em comparação com indivíduos jovens. O efeito da idade na exposição ao dabigatrano foi confirmado no estudo RE-LY com uma concentração de vale cerca de 31 % mais elevada para indivíduos com idade ≥ 75 anos e cerca de 22 % inferior nos indivíduos com idade < 65 anos em comparação com indivíduos entre 65 e 75 anos (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Não foram observadas alterações na exposição ao dabigatrano em 12 indivíduos adultos com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) quando comparados com 12 controlos (ver secções 4.2 e 4.4).

Peso corporal

As concentrações de vale de dabigatrano foram cerca de 20% mais baixas em doentes adultos com um peso corporal > 100 kg em comparação com 50-100 kg. A maioria (80,8%) dos indivíduos encontrava-se na categoria ≥ 50 kg e < 100 kg, não tendo sido detetada qualquer diferença clara (ver secções 4.2 e 4.4). Os dados clínicos disponíveis em doentes adultos com <50 kg são limitados.

Sexo

A exposição à substância ativa nos estudos de prevenção primária do TEV foi cerca de 40% a 50% superior nos doentes do sexo feminino e não é recomendado qualquer ajuste posológico. Nos doentes com fibrilhação auricular, as doentes do sexo feminino apresentaram, em média, concentrações de vale e pós-dose 30% mais elevadas. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

Origem étnica

Não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes à farmacocinética e farmacodinâmica do dabigatrano entre os doentes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses relativamente.

População pediátrica

A administração oral de dabigatrano etexilato de acordo com o algoritmo de dosagem definido pelo protocolo resultou numa exposição dentro do intervalo observado em adultos com TVP/EP. Com base na

análise agrupada dos dados farmacocinéticos dos estudos DIVERSITY e 1160.108, a média geométrica das exposições mínimas observadas foi de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml e 99,1 ng/ml em doentes pediátricos com TEV de 0 a <2 anos de idade, de 2 a <12 anos de idade e de 12 a <18 anos de idade, respetivamente.

Interações farmacocinéticas

Os estudos de interação *in vitro* não revelaram qualquer inibição ou indução das principais isoenzimas do citocromo P450. Este facto foi confirmado por estudos *in vivo* com voluntários saudáveis, que não revelaram qualquer interação entre este tratamento e as seguintes substâncias ativas: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interação com o transportador gp-P) e diclofenac (CYP2C9).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os efeitos observados nos estudos de toxicidade de dose repetida deveram-se ao efeito farmacodinâmico exagerado do dabigatrano.

Foi observado um efeito na fertilidade feminina expresso numa diminuição das implantações e num aumento da perda pré-implantação a 70 mg/kg (5 vezes o nível de exposição plasmática em doentes). Em doses tóxicas para as mães (5 a 10 vezes o nível de exposição plasmática em doentes), em ratos e coelhos, observou-se uma diminuição do peso corporal e da viabilidade fetal, bem como um aumento nas variações fetais. No estudo pré e pós-natal, observou-se um aumento da mortalidade fetal em doses tóxicas para as progenitoras (uma dose correspondente a um nível de exposição plasmática 4 vezes superior ao observado em doentes).

Num estudo de toxicidade juvenil realizado em ratos Wistar Han, a mortalidade esteve associada a acontecimentos hemorrágicos com exposições semelhantes, nas quais se observaram hemorragias em animais adultos. Tanto em ratos adultos como em ratos jovens, considera-se que a mortalidade está relacionada com a atividade farmacológica exagerada do dabigatrano em associação com o esforço de forças mecânicas durante a dosagem e o manuseamento. Os dados do estudo de toxicidade juvenil não indicaram uma sensibilidade acrescida em termos de toxicidade, nem qualquer toxicidade específica dos animais juvenis.

Não foi encontrada evidência de potencial tumorigénico do dabigatrano em estudos toxicológicos crónicos em ratos e ratinhos, com doses máximas até 200 mg/kg.

O dabigatrano, a parte ativa do dabigatrano etexilato, é persistente no ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Ácido tartárico
Hidroxipropilcelulose
Talco
Hipromelose

Invólucro da cápsula

Índigo carmim (E132)
Cloreto de potássio
Carragenina
Dióxido de titânio (E171)
Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável .

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Blister:

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister

Blister em OPA-Alu-PVC/Alu contendo 10, 30, 60 ou 180 cápsulas.

Blisters de dose unitária em OPA-Alu-PVC/Alu perfurados contendo 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ou 180 x 1 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPANHA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1769/007
EU/1/23/1769/008
EU/1/23/1769/009
EU/1/23/1769/010
EU/1/23/1769/011
EU/1/23/1769/012
EU/1/23/1769/013
EU/1/23/1769/014
EU/1/23/1769/015

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 Fevereiro 2024

Data da última renovação:

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 150 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 110 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura

Tamanho 0 (aproximadamente 22 mm), tampa opaca azul-clara e corpo opaco branco, cápsula cheia de péletes esbranquiçados a amarelados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de acidentes vascular cerebral (AVC) e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não-valvular (FANV), com um ou mais fatores de risco, tais como AVC ou ataque isquémico transitório (AIT) prévios; idade ≥ 75 anos; insuficiência cardíaca (Classe NYHA \geq II); diabetes mellitus; hipertensão arterial.

Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de TVP e EP recorrentes em adultos

Tratamento de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) e prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos de idade.

Para formas de dosagem adequadas à idade, ver secção 4.2.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As cápsulas de dabigatrano etexilato Leon Farma podem ser utilizadas em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 8 anos que consigam engolir as cápsulas inteiras. A dose indicada na tabela de dosagem relevante de uma formulação deve ser prescrita com base no peso e na idade da criança.

Existem outras formas de dosagem adequadas à idade disponíveis no mercado, para o tratamento de crianças com menos de 8 anos de idade:

- Outras formas farmacêuticas podem ser mais apropriadas para administração a esta população, tais como péletes revestidos que podem ser utilizados em crianças com idade inferior a 12 anos, logo que a criança seja capaz de engolir alimentos moles.
- Outras formas farmacêuticas, como pó e solvente para solução oral, só devem ser utilizadas em crianças com menos de 1 ano de idade.

Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco (prevenção do AVC na FA)

Tratamento da TVP e da EP, e prevenção da TVP recorrente e da EP em adultos (TVP/EP)

As doses recomendadas de dabigatrano etexilato nas indicações prevenção do AVC na FA, TVP e EP são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Recomendações de dose para prevenção do AVC na FA, TVP e EP.

	Recomendação de dose
Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco (prevenção do AVC na FA)	300 mg de dabigatrano etexilato tomados como uma cápsula de 150 mg duas vezes ao dia
Tratamento da TVP e da EP e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos (TVP/EP)	300 mg de dabigatrano etexilato tomados como uma cápsula de 150 mg duas vezes ao dia após tratamento com um anticoagulante parentérico durante pelo menos 5 dias
Redução da dose recomendada	
Doentes com idade \geq 80 anos	A dose diária de 220 mg de dabigatrano etexilato tomada como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia
Doentes que tomam concomitantemente verapimilo	
Redução da dose a considerar	
Doentes entre 75- 80 anos	A dose diária de dabigatrano etexilato de 300 mg ou 220 mg deve ser selecionada com base numa avaliação individual do risco tromboembólico e do risco de hemorragia
Doentes com compromisso renal moderado (ClCr 30- 50 ml/min)	
Doentes com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico	
Outros doentes com risco aumentado de hemorragia	

Para a TVP/EP, a recomendação para a utilização de 220 mg de dabigatrano etexilato tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia baseia-se em análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas e não foi estudada neste contexto clínico. Ver mais abaixo e as secções 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2.

Em caso de intolerância ao dabigatrano etexilato, os doentes devem ser instruídos para consultarem imediatamente o seu médico assistente, a fim de serem transferidos para opções de tratamento alternativas aceitáveis para a prevenção do AVC e da embolismo sistémico associada à fibrilhação auricular ou à TVP/EP.

Avaliação da função renal antes e durante o tratamento com dabigatrano etexilato

Em todos os doentes e especialmente nos idosos (> 75 anos), dado que o compromisso renal pode ser frequente neste grupo etário:

- A função renal deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (ClCr)

antes do início do tratamento com dabigatrano etexilato para excluir doentes com insuficiência renal grave (ou seja, $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

- A função renal deve também ser avaliada quando se suspeita de uma diminuição da função renal durante o tratamento (p. ex., hipovolemia, desidratação e em caso de utilização concomitante de determinados medicamentos).

Requisitos adicionais em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e em doentes com idade superior a 75 anos:

- A função renal deve ser avaliada durante o tratamento com dabigatrano etexilato pelo menos uma vez por ano ou com maior frequência, conforme necessário, em determinadas situações clínicas em que se suspeite que a função renal possa diminuir ou deteriorar-se (p. ex., hipovolemia, desidratação e em caso de utilização concomitante de determinados medicamentos).

O método a utilizar para estimar a função renal (ClCr em ml/min) é o método de Cockcroft-Gault.

Duração da utilização

A duração da utilização do dabigatrano etexilato nas indicações prevenção do AVC na FA, TVP e EP é apresentada na tabela 2.

Tabela 2: Duração da utilização para prevenção do AVC na FA e TVP/EP.

Indicação	Duração da utilização
Prevenção do AVC na FA	A terapêutica deve ser continuada a longo prazo.
TVP/EP	A duração do tratamento deve ser determinada individualmente após uma avaliação cuidadosa do benefício do tratamento relativamente ao risco de hemorragia (ver secção 4.4). O tratamento de curta duração (pelo menos 3 meses) deve ter por basear fatores de risco transitórios (p. ex., cirurgia recente, traumatismo, imobilização) e o tratamento prolongado deve basear-se em fatores de risco permanentes ou TVP ou EP idiopáticos.

Omissão de dose

Uma dose de dabigatrano etexilato que tenha sido esquecida pode ser tomada até 6 horas antes da próxima dose programada. A partir de 6 horas antes da dose seguinte, a dose esquecida deve ser omitida. Não deve ser tomada uma dose a dobrar para compensar uma dose individual que tenha sido omitida.

Descontinuação de dabigatrano etexilato

O tratamento com dabigatrano etexilato não deve ser interrompido sem aconselhamento médico. Os doentes devem ser instruídos a contactar o médico assistente se desenvolverem sintomas gastrointestinais, tais como dispepsia (ver secção 4.8).

Substituição

De dabigatrano etexilato por anticoagulantes administrados por via parentérica:

Recomenda-se que se aguarde 12 horas após a última dose antes de substituir o dabigatrano etexilato por um anticoagulante administrado por via parentérica (ver secção 4.5).

De anticoagulantes administrados por via parentérica pelo dabigatrano etexilato:

A terapêutica anticoagulante administrada por via parentérica deverá ser descontinuada e o dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0- 2 horas antes da hora prevista para a próxima dose da

terapêutica alternativa, ou no momento da descontinuação em caso de tratamento contínuo (p. ex., heparina não fracionada (HNF) administrada por via intravenosa) (ver secção 4.5).

De dabigatrano etexilato por antagonistas da Vitamina K (AVK):

O tempo de início do AVK deverá ser ajustada com base na ClCr da seguinte forma:

- ClCr \geq 50 ml/min, o AVK deverá ser iniciado 3 dias antes da descontinuação de dabigatrano etexilato
- ClCr \geq 30- < 50 ml/min, o AVK deverá ser iniciado 2 dias antes da descontinuação de dabigatrano etexilato

Uma vez que dabigatrano etexilato pode afetar a razão normalizada internacional (INR), o INR refletirá melhor o efeito do AVK apenas depois de o dabigatrano etexilato ter sido interrompido durante pelo menos 2 dias. Até lá, os valores do INR devem ser interpretados com precaução.

Do AVK para dabigatrano etexilato:

O AVK deve ser interrompido. Dabigatrano etexilato pode ser administrado assim que o INR for < 2,0.

Cardioversão (prevenção do AVC na FA)

Os doentes podem continuar a tomar dabigatrano etexilato enquanto estão a ser submetidos a cardioversão.

Ablação por cateter para fibrilhação auricular (prevenção do AVC na FA)

Não existem dados disponíveis para o tratamento com dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia.

Intervenção coronária percutânea (ICP) com colocação de stent (prevenção do AVC na FA)

Os doentes com fibrilhação auricular não valvular que são submetidos a uma ICP com stent podem ser tratados com dabigatrano etexilato em combinação com antiagregantes plaquetários após ter sido alcançada a hemóstase (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos

Para alterações de dose nesta população, ver tabela 2 acima.

Doentes com risco de hemorragia

Os doentes com risco de hemorragia aumentado (ver secções 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2) devem ser alvo de monitorização clínica rigorosa (com pesquisa de sinais de hemorragia ou anemia). O ajuste posológico devem ser definidos de acordo com o critério do médico, após avaliação do potencial benefício e risco para cada doente (ver tabela 2 acima). Um teste de coagulação (ver secção 4.4) pode ajudar a identificar os doentes com um risco acrescido de hemorragia causado por uma exposição excessiva ao dabigatrano. Quando é identificada a exposição excessiva ao dabigatrano em doentes com elevado risco de hemorragia, recomenda-se uma dose reduzida de 220 mg tomada como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia. Em caso de hemorragia clinicamente relevante, o tratamento deve ser interrompido.

Nos indivíduos com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico, poderá ser considerada uma redução de dose devido ao risco elevado de hemorragia gastrointestinal *major* (ver tabela 2 acima e secção 4.4).

Compromisso renal

O tratamento com dabigatrano etexilato em doentes com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) é contra-indicado (ver secção 4.3).

Não são necessários quaisquer ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro (ClCr 50- ≤ 80 ml/min). Nos doentes com compromisso renal moderado (ClCr 30- 50 ml/min), a dose recomendada de dabigatranato etexilato é também de 300 mg tomados como uma cápsula de 150 mg duas vezes ao dia. No entanto, para os doentes com elevado risco de hemorragia, deve ser considerada uma redução da dose de dabigatranato etexilato para 220 mg tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia (ver secções 4.4 e 5.2). Recomenda-se uma monitorização clínica rigorosa nos doentes com compromisso renal.

Utilização concomitante de dabigatranato etexilato com inibidores ligeiros a moderados da glicoproteína-P (gp-P), ou seja, amiodarona, quinidina ou verapamilo

Não são necessários ajustes posológicos para a utilização concomitante de amiodarona ou quinidina (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

São recomendadas reduções da dose nos doentes que recebem concomitantemente verapamilo (ver tabela 2 acima e secções 4.4 e 4.5). Nesta situação, o dabigatranato etexilato e o verapamilo devem ser tomados em simultâneo.

Peso

Não é necessário qualquer ajuste de dose (ver secção 5.2), mas recomenda-se uma vigilância clínica rigorosa em doentes com um peso corporal < 50 kg (ver secção 4.4).

Sexo

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe uma utilização relevante do dabigatranato etexilato na população pediátrica para a indicação de prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV.

Tratamento do TEV e prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos

Para o tratamento de TEV em doentes pediátricos, o tratamento deve ser iniciado após o tratamento com um anticoagulante parentérico durante, pelo menos, 5 dias. Para a prevenção de TEV recorrentes, o tratamento deve ser iniciado após o tratamento anterior.

As cápsulas de dabigatranato etexilato devem ser tomadas duas vezes ao dia, uma dose de manhã e uma dose à noite, aproximadamente à mesma hora todos os dias. O intervalo de dosagem deve ser o mais próximo possível a 12 horas.

A dose recomendada de cápsulas de dabigatranato etexilato baseia-se no peso e na idade do doente, conforme indicado na tabela 3. A dose deve ser ajustada de acordo com o peso e a idade à medida que o tratamento progride.

Para combinações de peso e idade não listadas na tabela de dosagem, não pode ser fornecida nenhuma recomendação de dosagem.

Tabela 3: Dose única e dose diária total de dabigatranato etexilato em miligramas (mg) por peso em quilogramas (kg) e idade em anos do doente.

Combinações de peso/idade		Dose única em mg	Dose diária total em mg
Peso em kg	Idade em anos		
11 a < 13	8 a < 9	75	150
13 a < 16	8 a < 11	110	220
16 a < 21	8 a < 14	110	220
21 a < 26	8 a < 16	150	300

26 a < 31	8 a < 18	150	300
31 a < 41	8 a < 18	185	370
41 a < 51	8 a < 18	220	440
51 a < 61	8 a < 18	260	520
61 a < 71	8 a < 18	300	600
71 a < 81	8 a < 18	300	600
> 81	10 a < 18	300	600

Doses únicas que requerem combinações de mais de uma cápsula:

- 300 mg: duas cápsulas de 150 mg ou
quatro cápsulas de 75 mg
- 260 mg: uma cápsula de 110 mg e outra de 150 mg ou
uma cápsula de 110 mg e duas cápsulas de 75 mg
- 220 mg: na forma de duas cápsulas de 110 mg
- 185 mg: na forma de uma cápsula de 75 mg e outra de 110 mg
- 150 mg: na forma de uma cápsula de 150 mg ou
duas cápsulas de 75 mg

Avaliação da função renal antes e durante o tratamento

Antes do início do tratamento, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser estimada utilizando a fórmula de Schwartz (o método utilizado para a avaliação da creatinina deve ser verificado com o laboratório local).

O tratamento com dabigatrano etexilato em doentes pediátricos com TFGe < 50 ml/min/1,73 m² está contraindicado (ver secção 4.3).

Os doentes com uma TFGe ≥ 50 ml/min/1,73 m² devem ser tratados com a dose de acordo com a tabela 3.

Durante o tratamento, a função renal deve ser avaliada em determinadas situações clínicas em que se suspeita que a função renal possa diminuir ou deteriorar-se (tais como hipovolemia, desidratação e com determinadas medicamentos concomitantes, etc.).

Duração da utilização

A duração da terapêutica deve ser individualizada com base na avaliação do risco-benefício.

Omissão de dose

Uma dose de dabigatrano etexilato que tenha sido esquecida pode ser tomada até 6 horas antes da próxima dose programada. A partir de 6 horas antes da dose seguinte, a dose esquecida deve ser omitida. Não deve ser tomada uma dose a dobrar para compensar uma dose individual que tenha sido omitida.

Descontinuação do dabigatrano etexilato

O tratamento com dabigatrano etexilato não deve ser interrompido sem aconselhamento médico. Os doentes ou os seus prestadores de cuidados devem ser instruídos para contactar o médico assistente se o doente desenvolver sintomas gastrointestinais, como dispepsia (ver secção 4.8).

Substituição

De dabigatrano etexilato por anticoagulantes administrados por via parentérica:
Recomenda-se que se aguarde 12 horas após a última dose antes de substituir o dabigatrano etexilato por um anticoagulante administrado por via parentérica (ver secção 4.5).

De anticoagulantes administrados por via parentérica pelo dabigatrano etexilato:
A terapêutica anticoagulante administrada por via parentérica deverá ser descontinuada e o dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0- 2 horas antes da hora prevista para a próxima dose da

terapêutica alternativa, ou no momento da descontinuação em caso de tratamento contínuo (p. ex., heparina não fracionada (HNF) administrada por via intravenosa) (ver secção 4.5).

De dabigatrano etexilato por antagonistas da Vitamina K (AVK):

Os doentes devem iniciar o AVK 3 dias antes de descontinuarem o dabigatrano etexilato.

Uma vez que o dabigatrano etexilato pode ter impacto sobre a razão normalizada internacional (INR), a INR refletirá melhor o efeito do AVK apenas após a interrupção do dabigatrano etexilato há, pelo menos, 2 dias. Até lá, os valores de INR devem ser interpretados com precaução.

AVK para dabigatrano etexilato:

O AVK deve ser interrompido. O Dabigatrano etexilato pode ser administrado assim que o INR for <2,0.

Modo de administração

Este medicamento é para administração por via oral.

As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água, para facilitar a sua deglutição.

Os doentes devem ser advertidos para não abrirem a cápsula, uma vez que pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) em doentes adultos
- TFGe < 50 ml/min/1,73 m² em doentes pediátricos
- Hemorragia ativa clinicamente significativa
- Lesão ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo para hemorragia *major*. Estas podem incluir ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão cerebral ou espinal recente, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou confirmação de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais importantes
- Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, p. ex., heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados da heparina (fondaparinux, etc.) e anticoagulantes orais (varfarina, rivaroxabano, apixabano, etc.), exceto em circunstâncias específicas. Estas consistem na mudança de terapêutica anticoagulante (ver secção 4.2), quando são administradas doses de HNF necessárias para manter a permeabilidade de um acesso venoso central ou um cateter arterial ou quando se administra HNF durante a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secção 4.5)
- Compromisso hepático ou doença hepática com previsível impacto na sobrevivência
- Tratamento concomitante com os seguintes inibidores fortes da gp-P: cetoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, dronedarona e a tratamento de associação com dose fixa glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.5)
- Próteses valvulares cardíacas que requeiram tratamento anticoagulante (ver secção 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco hemorrágico

O dabigatrano etexilato deve ser utilizado com precaução em situações de risco acrescido de hemorragia ou com a utilização concomitante de medicamentos que afetem a hemóstase através da inibição da agregação plaquetária. Podem ocorrer hemorragias em qualquer local durante a terapêutica. Uma descida inexplicável da hemoglobina e/ou do hematócrito ou da tensão arterial deve levar à procura de um local de hemorragia.

Para doentes adultos em situações de risco de vida ou de hemorragia não controlada, quando é necessária uma rápida reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, está disponível o agente de reversão específico idarucizumab. A eficácia e segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos. A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano. Para doentes adultos, sangue total

fresco ou plasma fresco congelado, concentração de fator de coagulação (ativado ou não ativado), fator VIIa recombinante ou concentrados de plaquetas são outras opções possíveis (ver também secção 4.9).

Em ensaios clínicos, dabigatrano etexilato foi associado a taxas mais elevadas de hemorragia gastrointestinal (GI) *major*. Foi observado um risco acrescido nos idosos (≥ 75 anos) para o esquema de dosagem de 150 mg duas vezes ao dia. Outros fatores de risco (ver também a tabela 5) incluem a medicação concomitante com inibidores da agregação plaquetária, como o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico (AAS) ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), bem como a presença de esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico.

Fatores de risco

A tabela 4 resume os fatores que podem aumentar o risco hemorrágico.

Tabela 4: Fatores que podem aumentar o risco hemorrágico.

	Fator de risco
Fatores farmacodinâmicos e cinéticos	Idade ≥ 75 anos
Fatores que aumentam os níveis plasmáticos de dabigatrano	<p><u>Major:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Compromisso renal moderado em doentes adultos (30- 50 ml/min ClCr) • Inibidores fortes da gp-P (ver secção 4.3 e 4.5) • Administração concomitante de inibidores fracos a moderados da gp-P (p. ex., amiodarona, verapamilo, quinidina e ticagrelor; ver secção 4.5) <p><u>Minor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Baixo peso corporal (< 50 kg) em doentes adultos
Interações farmacodinâmicas (ver secção 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS e outros inibidores da agregação plaquetária, como o clopidogrel • AINEs • ISRS ou ISRSN • Outros medicamentos que podem afetar a hemóstase
Doenças / procedimentos com particular risco hemorrágico	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações da coagulação congénitas ou adquiridas • Trombocitopenia ou alterações funcionais das plaquetas • Biópsia recente, traumatismo grave • Endocardite bacteriana • Esofagite, gastrite ou refluxo

Os dados disponíveis em doentes adultos com peso corporal <50 kg são limitados (ver secção 5.2).

A utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores da gp-P não foi estudada em doentes pediátricos, mas pode aumentar o risco de hemorragia (ver secção 4.5).

Precauções e gestão do risco hemorrágico

Para o tratamento de complicações hemorrágicas, ver também a secção 4.9.

Avaliação benefício-risco

A presença de lesões, condições, procedimentos e/ou tratamento farmacológico (tais como AINE, antiplaquetários, ISRS e ISRSN, ver secção 4.5), que aumentem significativamente o risco de hemorragia *major*, exige uma avaliação cuidadosa do benefício-risco. O dabigatrano etexilato só deve ser administrado se o benefício for superior aos riscos de hemorragia.

Os dados disponíveis em doentes pediátricos com fatores de risco, incluindo doentes com meningite Ativa, encefalite e abscesso intracraniano, são limitados (ver secção 5.1). Nestes doentes, o dabigatrano etexilato só deve ser administrado se o benefício esperado for superior aos riscos hemorrágicos.

Monitorização clínica rigorosa

Recomenda-se a observação atenta de sinais de hemorragia ou anemia durante todo o período de tratamento, especialmente se existirem fatores de risco combinados (ver tabela 5 acima). Deve ter-se especial cuidado quando o dabigatrano etexilato for administrado concomitantemente com verapamilo, amiodarona, quinidina ou claritromicina (inibidores da gp-P) e particularmente na ocorrência de hemorragias, nomeadamente em doentes com uma função renal diminuída (ver secção 4.5). Recomenda-se a observação atenta de sinais de hemorragia em doentes tratados concomitantemente com AINEs (ver secção 4.5).

Descontinuação do dabigatrano etexilato

Os doentes que desenvolvam falência renal aguda devem descontinuar o dabigatrano etexilato (ver também secção 4.3).

Quando ocorrem hemorragias *major*, o tratamento deve ser interrompido, a origem da hemorragia deve ser investigada e a utilização do agente de reversão específico (idarucizumab) pode ser considerada em doentes adultos. A eficácia e a segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos. A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano.

Utilização de inibidores da bomba de protões

A administração de um inibidor da bomba de protões (IBP) pode ser considerada para evitar a hemorragia gastrointestinal. No caso de doentes pediátricos, têm de ser seguidas as recomendações locais de rotulagem dos inibidores da bomba de protões.

Parâmetros laboratoriais de coagulação

Embora este medicamento não exija, em geral, uma monitorização anticoagulante de rotina, a medição da anticoagulação relacionada com o dabigatrano pode ser útil para detetar uma exposição excessivamente elevada ao dabigatrano na presença de fatores de risco adicionais.

O tempo de trombina diluído (dTT), o tempo de coagulação de ecarina (ECT) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) podem fornecer informações úteis, mas os resultados devem ser interpretados com precaução devido à variabilidade entre testes (ver secção 5.1). O teste da razão normalizada internacional (INR) não é fiável em doentes a tomar dabigatrano etexilato, tendo sido notificadas elevações falso-positivas da INR. Por conseguinte, não devem ser efetuados testes INR.

A tabela 5 apresenta os valores limite dos testes de coagulação em valores vale para doentes adultos que podem estar associados a um risco acrescido de hemorragia. Os respetivos valores limite para doentes pediátricos não são conhecidos (ver secção 5.1).

Tabela 5: Valores limite dos testes de coagulação em vale para doentes adultos que podem estar associados a um risco acrescido de hemorragia.

Teste (valor em vale)	Indicação
	Prevenção do AVC na FA e TVP/EP
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x vezes o limite superior do normal]	> 3
aPTT [x vezes o limite superior do normal]	> 2
INR	Não deve ser efetuado

Utilização de medicamentos fibrinolíticos para o tratamento do AVC isquémico agudo

A utilização de medicamentos fibrinolíticos para o tratamento do AVC isquémico agudo pode ser considerada se o doente apresentar um dTT, ECT ou aPTT que não exceda o limite superior do normal (LSN) de acordo com o intervalo de referência local.

Cirurgia e intervenções

Os doentes que tomam dabigatrano etexilato e que são submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos correm um risco acrescido de hemorragia. Por conseguinte, as intervenções cirúrgicas podem exigir a interrupção temporária do dabigatrano etexilato.

Os doentes podem continuar a tomar dabigatrano etexilato enquanto estão a ser submetidos a cardioversão. Não existem dados disponíveis para o tratamento com dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia em doentes submetidos a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secção 4.2).

Deve ser tida precaução quando o tratamento é temporariamente interrompido para intervenções e se deve ser garantida a monitorização da anticoagulação. A depuração do dabigatrano em doentes com insuficiência renal pode ser mais demorada (ver secção 5.2). Este facto deve ser considerado antes de qualquer procedimento. Nestes casos, um teste de coagulação (ver secções 4.4 e 5.1) pode ajudar a determinar se a hemóstase continua alterada.

Cirurgia de emergência ou procedimentos urgentes

O deve ser temporariamente interrompido. Quando é necessária uma reversão rápida do efeito anticoagulante, encontra-se disponível, para doentes adultos, o agente de reversão específico (idarucizumab) para o dabigatrano. A eficácia e a segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos. A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano.

A terapêutica de reversão do dabigatrano expõe os doentes ao risco trombótico da sua doença subjacente. O tratamento com dabigatrano etexilato pode ser reiniciado 24 horas após a administração de idarucizumab, se o doente estiver clinicamente estável e se tiver sido alcançada uma hemóstase adequada.

Cirurgia/intervenções subagudas

O dabigatrano etexilato deve ser temporariamente interrompido. Uma cirurgia / intervenção deve ser adiada, se possível, até pelo menos 12 horas após a última dose. Se a cirurgia não puder ser adiada, o risco de hemorragia pode estar aumentado. Este risco de hemorragia deve ser ponderado em relação à urgência da intervenção.

Cirurgia eletiva

Se possível, o dabigatrano etexilato deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos. Em doentes com maior risco de hemorragia ou em cirurgias *major* em que possa ser necessária hemóstase completa, deve ser considerada a interrupção do dabigatrano etexilato 2-4 dias antes da cirurgia.

A tabela 6 resume as regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes adultos.

Tabela 6: Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes adultos.

Função renal (ClCr em ml/min)	Semivida estimada (horas)	O dabigatrano etexilato deve ser interrompido antes de uma cirurgia eletiva	
		Risco elevado de hemorragia ou cirurgia de grande porte	Risco padrão

≥ 80	~ 13	2 dias antes	24 horas antes
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 dias antes	1- 2 dias antes
≥ 30- < 50	~ 18	4 dias antes	2- 3 dias antes (> 48 horas)

As regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos em doentes pediátricos estão resumidas no tabela 7.

Tabela 7: Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes pediátricos.

Função renal (TFGe em ml/min/1,73 m ²)	Parar dabigatrano antes de uma cirurgia eletiva
> 80	24 horas antes
50- 80	2 dias antes
< 50	Estes doentes não foram estudados (ver secção 4.3).

Anestesia espinal/anestesia epidural/punção lombar

Procedimentos como a anestesia espinal podem exigir uma função hemostática completa.

O risco de hematoma espinal ou epidural pode estar aumentado em casos de punção traumática ou repetida e pela utilização prolongada de cateteres epidurais. Após a remoção de um cateter, deve existir um intervalo de pelo menos 2 horas antes da administração da primeira dose de dabigatrano etexilato. Estes doentes necessitam de observação frequente para detetar sinais e sintomas neurológicos de hematoma espinal ou epidural.

Fase pós-operatória

O tratamento com dabigatrano etexilato deve ser retomado/iniciado após um procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, o mais rapidamente possível, desde que a situação clínica o permita e tenha sido alcançada uma hemóstase adequada.

Os doentes em risco de hemorragia ou os doentes em risco de sobre-exposição, nomeadamente os doentes com função renal reduzida (ver também tabela 5), devem ser tratados com precaução (ver secções 4.4 e 5.1).

Doentes com elevado risco de mortalidade cirúrgica e com fatores de risco intrínsecos para acontecimentos tromboembólicos

Os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato nestes doentes são limitados, pelo que devem ser tratados com precaução.

Compromisso hepático

Os doentes com um aumento das enzimas hepáticas >2 LSN foram excluídos nos principais ensaios. Não está disponível experiência de tratamento para esta subpopulação de doentes, pelo que a utilização de dabigatrano etexilato não é recomendada nesta população. É contraindicado no compromisso hepático ou a doença hepática que possa ter algum impacto na sobrevivência (ver secção 4.3).

Interação com indutores de gp-P

A administração concomitante com indutores da gp-P pode resultar numa diminuição das concentrações plasmáticas de dabigatrano, pelo que deve ser evitada (ver secções 4.5 e 5.2).

Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACoAD), incluindo o dabigatrano etexilato, não são recomendados para doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome

antifosfolipídica. Em particular nos doentes triplamente positivos (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I), o tratamento com ACOaD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com o tratamento com antagonistas da vitamina K.

Enfarte do miocárdio (EM)

No estudo de fase III RE-LY (prevenção do AVC na FA, ver secção 5.1), a taxa total de EM foi de 0,82; 0,81 e 0,64 %/ano para o dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia, dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia e varfarina, respetivamente, correspondendo a um aumento do risco relativo para dabigatrano de 29% e 27% em comparação à varfarina. Independentemente da terapêutica, o risco absoluto mais elevado de EM foi observado nos seguintes subgrupos, com risco relativo semelhante: doentes com EM anterior, doentes ≥ 65 anos com diabetes ou doença arterial coronária, doentes com fração de ejeção ventricular esquerda $< 40\%$ e doentes com compromisso renal moderado. Adicionalmente, foi observado um risco mais elevado de EM em doentes que tomavam concomitantemente AAS mais clopidogrel ou clopidogrel isoladamente.

Nos três estudos de fase III de TVP/EP com controlo ativo foi notificada uma incidência maior de EM nos doentes que receberam dabigatrano etexilato do que nos que receberam varfarina: 0,4% vs. 0,2% nos estudos de curto prazo RE-COVER e RE-COVER II; e 0,8% vs. 0,1% no estudo de longo prazo RE-MEDY. O aumento foi estatisticamente significativo neste estudo ($p=0,022$).

No estudo RE-SONATE, que comparou o dabigatrano etexilato ao placebo, a taxa de EM foi de 0,1% nos doentes que receberam dabigatrano etexilato e de 0,2% nos doentes que receberam placebo

Doentes com cancro ativo (TVP/EP, TEV pediátrico)

A eficácia e a segurança não foram estabelecidas para os doentes com TVP/EP com cancro ativo. Os dados disponíveis de eficácia e segurança em doentes pediátricos com cancro ativo são limitados.

População pediátrica

Para alguns doentes pediátricos muito específicos, p. ex., doentes com doença do intestino delgado em que a absorção pode estar afetada, deve ser considerada a utilização de um anticoagulante com via de administração parentérica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações a nível do transporte

O dabigatrano etexilato é um substrato para o transportador de efluxo gp-P. É previsível que a administração concomitante com inibidores da gp-P (ver tabela 9) resulte num aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano..

Salvo indicação contrária, é necessária uma vigilância clínica rigorosa (com pesquisa de sinais de hemorragia ou anemia) quando o dabigatrano é administrado concomitantemente com fortes inibidores da gp-P. Podem ser necessárias reduções da dose em combinação com alguns inibidores da gp-P (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

Tabela 8: Interações a nível do transporte

Inibidores da P-gp	
Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3)	
Cetoconazol	O cetoconazol aumentou os valores totais de $AUC_{0-\infty}$ e $C_{m\acute{a}x}$ do dabigatrano em 2,38 vezes e 2,35 vezes, respetivamente, após uma dose oral única de 400 mg, e 2,53 vezes e 2,49 vezes, respetivamente, após doses orais múltiplas de 400 mg de cetoconazol uma vez ao dia.
Dronedarona	Quando o dabigatrano etexilato e a dronedarona foram administrados ao mesmo tempo, os valores totais de $AUC_{0-\infty}$ e $C_{m\acute{a}x}$ do dabigatrano aumentaram cerca de 2,4 vezes e 2,3 vezes, respetivamente, após doses múltiplas de 400 mg de dronedarona 2 vezes ao dia, e cerca de 2,1 vezes e 1,9 vezes, respetivamente, após uma dose única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	Com base nos resultados <i>in vitro</i> , é de esperar um efeito semelhante ao do cetoconazol.
Glecaprevir / pibrentasvir	A utilização concomitante de dabigatrano etexilato com a combinação de dose fixa dos inibidores da P-gp glecaprevir/pibrentasvir demonstrou aumentar a exposição do dabigatrano e pode aumentar o risco de hemorragia.
Utilização concomitante não recomendada	
Tacrolímus	Verificou-se <i>in vitro</i> que o tacrolímus tem um nível de efeito inibitório sobre a P-gp semelhante ao observado com o itraconazol e a ciclosporina. O dabigatrano etexilato não foi estudado clinicamente em conjunto com tacrolímus. No entanto, dados clínicos limitados com outro substrato da P-gp (everolímus) sugerem que a inibição da P-gp com tacrolímus é mais fraca do que a observada com inibidores fortes da P-gp.
Precauções a ter em conta em caso de utilização concomitante (ver secções 4.2 e 4.4)	
Verapamilo	Quando o dabigatrano etexilato (150 mg) foi administrado concomitantemente com verapamilo oral, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC do dabigatrano aumentaram, mas a magnitude desta alteração difere consoante o momento da administração e a formulação do verapamilo (ver secções 4.2 e 4.4). A maior elevação da exposição ao dabigatrano foi observada com a primeira dose de uma formulação de libertação imediata de verapamilo administrada uma hora antes da ingestão de dabigatrano etexilato (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 2,8 vezes e da AUC em cerca de 2,5 vezes). O efeito foi progressivamente diminuído com a administração de uma formulação de libertação prolongada (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 1,9 vezes e da AUC em cerca de 1,7 vezes) ou com a administração de doses múltiplas de verapamilo (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 1,6 vezes e da AUC em cerca de 1,5 vezes). Não foi observada qualquer interação significativa quando o verapamilo foi administrado 2 horas após o dabigatrano etexilato (aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em cerca de 1,1 vezes e da AUC em cerca de 1,2 vezes). Este facto é explicado pela absorção completa do dabigatrano após 2 horas.
Amiodarona	Quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com uma dose oral única de 600 mg de amiodarona, a extensão e a taxa de absorção da amiodarona e do seu metabolito ativo DEA permaneceram essencialmente inalteradas. A AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ do dabigatrano aumentaram em cerca de 1,6 vezes e 1,5 vezes, respetivamente. Tendo em conta a longa semivida da amiodarona, o potencial para uma interação pode existir durante semanas após a interrupção da amiodarona (ver secções 4.2 e 4.4).

Quinidina	A quinidina foi administrada numa dose de 200 mg de 2 em 2 horas, até uma dose total de 1000 mg. O Dabigatrano etexilato foi administrado duas vezes por dia durante 3 dias consecutivos, no 3º dia com ou sem quinidina. A $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano aumentaram em média 1,53 vezes e 1,56 vezes, respetivamente, com a administração concomitante de quinidina (ver secções 4.2 e 4.4).
Claritromicina	Quando a claritromicina (500 mg duas vezes por dia) foi administrada juntamente com o dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, observou-se um aumento da AUC de cerca de 1,19 vezes e da C_{max} de cerca de 1,15 vezes.
Ticagrelor	Quando uma dose única de 75 mg de dabigatrano etexilato foi administrada concomitantemente simultaneamente com uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor, a AUC e a C_{max} do dabigatrano aumentaram 1,73 vezes e 1,95 vezes, respetivamente. Após doses múltiplas de ticagrelor 90 mg 2 vezes ao dia, o aumento da exposição ao dabigatrano é de 1,56 vezes e 1,46 vezes para C_{max} e AUC, respetivamente. A administração concomitante de uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor e 110 mg de dabigatrano etexilato (em estado estacionário) aumentou a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano em 1,49 vezes e 1,65 vezes, respetivamente, em comparação com o dabigatrano etexilato administrado isoladamente. Quando uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor foi administrada 2 horas após 110 mg de dabigatrano etexilato (em estado estacionário), o aumento da $AUC_{\tau,ss}$ e da $C_{max,ss}$ do dabigatrano foi reduzido para 1,27 vezes e 1,23 vezes, respetivamente, em comparação com o dabigatrano etexilato administrado isoladamente. Esta dose escalonada é a administração recomendada para o início do ticagrelor com uma dose de carga. A administração concomitante de 90 mg de ticagrelor 2 vezes ao dia (dose de manutenção) com 110 mg de dabigatrano etexilato aumentou a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ ajustadas do dabigatrano 1,26 vezes e 1,29 vezes, respetivamente, em comparação com o dabigatrano etexilato administrado isoladamente.
Posaconazol	O posaconazol também inibe a P-gp até certo ponto, mas não foi estudado clinicamente. Deve ter-se cuidado quando o dabigatrano etexilato é administrado concomitantemente com posaconazol.
<u>Indutores de P-gp</u>	
<i>A utilização concomitante deve ser evitada.</i>	
por ex., rifampicina, hipericão, carbamazepina ou fenitoína	Prevê-se que a administração concomitante resulte numa diminuição das concentrações de dabigatrano. A pré-dosagem do indutor de sonda rifampicina numa dose de 600 mg uma vez ao dia durante 7 dias diminuiu o pico total de dabigatrano e a exposição total em 65,5% e 67%, respetivamente. O efeito indutor foi diminuído, resultando numa exposição ao dabigatrano próxima da referência no dia 7 após a interrupção do tratamento com rifampicina. Não foi observado mais nenhum aumento na biodisponibilidade após mais 7 dias.
<u>Inibidores da protease, como o ritonavir</u>	
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	
por ex., ritonavir e suas combinações com outros inibidores da protease	Estes afetam a P-gp (quer como inibidores quer como indutores). Não foram estudados e não são, por conseguinte, recomendados para tratamento concomitante com dabigatrano etexilato.
<u>Substrato da P-gp</u>	

Digoxina	Num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis, quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com digoxina, não foram observadas alterações na digoxina nem alterações clinicamente relevantes na exposição ao dabigatrano.
----------	---

Medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

Não existe experiência, ou esta é limitada, com os seguintes tratamentos que podem aumentar o risco de hemorragia quando utilizados concomitantemente com o dabigatrano etexilato: anticoagulantes como a heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e derivados da heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos e antagonistas da vitamina K, rivaroxabano ou outros anticoagulantes orais (ver secção 4.3) e medicamentos antiagregantes plaquetários, como os antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, a ticlopidina, o prasugrel, o ticagrelor, o dextrano e a sulfpirazona (ver secção 4.4).

A partir dos dados recolhidos no estudo de fase III RE-LY (ver secção 5.1), observou-se que a utilização concomitante de outros anticoagulantes orais ou parenterais aumenta as taxas de hemorragias *major* com o dabigatrano etexilato e a varfarina em aproximadamente 2,5 vezes, principalmente as relacionadas com situações de mudança de um anticoagulante para outro (ver secção 4.3). Além disso, a utilização concomitante de antiagregantes plaquetários, AAS ou clopidogrel duplica aproximadamente as taxas de hemorragias *major* com o dabigatrano etexilato e a varfarina (ver secção 4.4).

A HNF pode ser administrada em doses necessárias para manter um cateter venoso central ou arterial Funcionante ou durante a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secção 4.3).

Tabela 9: Interações com medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

AINEs	Foi demonstrado que os AINEs administrados para analgesia de curta duração não estão associados a aumento do risco de hemorragia quando administrados em conjunto com o dabigatrano etexilato. Com o uso crónico num estudo clínico de fase III que comparou o dabigatrano com a varfarina para a prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular (RE-LY), os AINEs aumentaram o risco de hemorragia em aproximadamente 50% tanto com o dabigatrano etexilato como com a varfarina.
Clopidogrel	Em jovens voluntários saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante de dabigatrano etexilato e clopidogrel não resultou em mais prolongamento dos tempos de hemorragia capilar em comparação com a monoterapia com clopidogrel. Além disso, a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano e as medidas de coagulação para o efeito do dabigatrano ou a inibição da agregação plaquetária como medida do efeito do clopidogrel mantiveram-se essencialmente inalteradas, comparando o tratamento combinado e as respetivas monoterapias. Com uma dose de carga de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, a $AUC_{\tau,ss}$ e a $C_{max,ss}$ do dabigatrano aumentaram em cerca de 30- 40 % (ver secção 4.4) .
AAS	A coadministração de AAS e 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes por dia pode aumentar o risco de hemorragia de qualquer tipo de 12 % para 18 % e 24 % com 81 mg e 325 mg de AAS, respetivamente (ver secção 4.4).
HBPM	A utilização concomitante de HBPMs, como a enoxaparina e o dabigatrano etexilato, não foi especificamente investigada. Após a mudança de um tratamento de 3 dias com uma dose única diária de 40 mg de enoxaparina s.c., 24 horas após a última dose de enoxaparina, a exposição ao dabigatrano foi ligeiramente inferior à exposição após a administração de dabigatrano etexilato (dose única de 220 mg) isoladamente. Foi observada uma maior atividade anti-FXa/FIIa após a administração de dabigatrano etexilato com pré-tratamento com enoxaparina, em comparação com a observada após o tratamento com dabigatrano etexilato isolado. Considera-se que este facto se deve ao efeito de arrastamento do tratamento com enoxaparina, não sendo considerado clinicamente relevante. Outros testes de anticoagulação relacionados com o dabigatrano não foram significativamente alterados pelo pré-tratamento com enoxaparina.

Outras interações**Tabela 10: Outras interações.**

<u>Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da norepinefrina (ISRSN)</u>	
ISRS, ISRSN	Os ISRS e ISRSN aumentaram o risco de hemorragia em todos os grupos de tratamento de um estudo de fase III estudo clínico que compara o dabigatrano com a varfarina para a prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular (RE-LY).
<u>Substâncias que influenciam o pH gástrico</u>	
Pantoprazol	Quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com pantoprazol, registou-se uma diminuição da AUC do dabigatrano de aproximadamente 30%. O pantoprazol e outros inibidores da bomba de prótons (IBP) foram administrados concomitantemente com o dabigatrano etexilato em ensaios clínicos, e o tratamento concomitante com IBP não pareceu reduzir a
Ranitidina	A administração de ranitidina juntamente com o dabigatrano etexilato não teve qualquer efeito clinicamente relevante na o grau de absorção do dabigatrano.

Interações relacionadas com dabigatrano etexilato e com perfil metabólico do dabigatrano

O dabigatrano etexilato e o dabigatrano não são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 e não exerceram efeitos *in vitro* nas enzimas do citocromo P450 humano. Por conseguinte, não são esperadas interações medicamentosas relacionadas com o dabigatrano.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez durante o tratamento com dabigatrano etexilato.

Gravidez

Os dados relativos à utilização de dabigatrano etexilato em mulheres grávidas são limitados. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco para o ser humano é desconhecido. O dabigatrano etexilato não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for claramente necessário.

Amamentação

Não existem dados clínicos sobre o efeito do dabigatrano em bebés durante a amamentação. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com dabigatrano etexilato.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos.

Em estudos em animais, foi observado um efeito sobre a fertilidade feminina, na forma de uma diminuição nas implantações e um aumento na perda pré-implantação a 70 mg/kg (representando um nível de exposição plasmática 5 vezes superior ao dos doentes). Não foram observados outros efeitos na fertilidade feminina. Não se registou qualquer influência na fertilidade masculina. Em ratos e em coelhos, em doses tóxicas para as mães (representando um nível de exposição plasmática 5 a 10 vezes superior ao dos doentes), observou-se uma diminuição do peso corporal fetal e na viabilidade embriofetal, bem como um aumento nas alterações fetais. No estudo pré e pós-natal, foi observado um aumento da mortalidade fetal em doses tóxicas para as fêmeas gestantes (uma dose correspondente a um nível de exposição plasmática 4 vezes superior ao observado nos doentes).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de dabigatrano etexilato sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O dabigatrano etexilato foi avaliado em estudos clínicos globais em aproximadamente 64.000 doentes; destes, aproximadamente 35.000 doentes foram tratados com dabigatrano etexilato. No total, cerca de 22% dos doentes com fibrilhação auricular tratados para a prevenção do AVC e do embolismo sistémico (tratamento a longo prazo até 3 anos), 14% dos doentes tratados para TVP/EP e 15% dos doentes tratados para a prevenção da TVP/EP sofreram reações adversas.

Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram hemorragias ocorridas em aproximadamente 16,6% dos doentes com fibrilhação auricular tratados a longo prazo para a prevenção do AVC e do embolismo sistémico e em 14,4% dos doentes adultos tratados para TVP/EP.

Além disso, ocorreu hemorragia em 19,4% dos doentes do ensaio clínico RE-MEDY realizado na prevenção da TVP/EP (doentes adultos), e em 10,5% dos doentes do ensaio clínico RE-SONATE realizado na prevenção da TVP/EP (doentes adultos).

Uma vez que as populações de doentes tratados nas três indicações não são comparáveis e os acontecimentos hemorrágicos são distribuídos por várias classes de sistemas de órgãos (CSO), a descrição das hemorragias major e hemorragias de qualquer tipo é dividida por indicação sendo os resumos apresentados nas tabelas 12-15 abaixo.

Embora com uma frequência baixa nos ensaios clínicos, podem ocorrer hemorragias major ou graves e, independentemente da localização, podem resultar em incapacidade, risco de vida ou morte.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 11 apresenta as reações adversas, identificadas nos estudos e nos dados de pós-comercialização

nas indicações: prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular, tratamento da TVP/EP e prevenção da TVP/EP. Estão classificadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência, utilizando a seguinte classificação: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $<1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $<1/1.000$); muito raros ($<1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 11: Reações adversas.

CSO/Termo preferencial	Frequência	
	Prevenção do AVC e do embolismo sistêmico em doentes com fibrilhação auricular	Tratamento da TVP/EP e prevenção da TVP/EP
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Anemia	Frequentes	Pouco frequentes
Diminuição da hemoglobina	Pouco frequentes	Desconhecido
Trombocitopenia	Pouco frequentes	Raro
Hematócrito diminuído	Raro	Desconhecido
Neutropenia	Desconhecido	Desconhecido
Agranulocitose	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário		
Hipersensibilidade ao fármaco	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Erupção cutânea	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Reação anafilática	Raro	Raro
Angioedema	Raro	Raro
Urticária	Raro	Raro
Broncoespasmo	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso		
Hemorragia intracraniana	Pouco frequentes	Raro
Vasculopatias		
Hematoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Epistaxe	Frequentes	Frequentes
Hemoptise	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais		
Hemorragia gastrointestinal	Frequentes	Frequentes
Dor abdominal	Frequentes	Pouco frequentes
Diarreia	Frequentes	Pouco frequentes
Dispepsia	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia retal	Pouco frequentes	Frequentes
Hemorragia hemorroidária	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Úlcera gastrointestinal, incluindo	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Gastroesofagite	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doença do refluxo	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Vômitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Disfagia	Pouco frequentes	Raro
Doenças hepatobiliares		
Função hepática anormal/	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Alanina aminotransferase	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Aspartato aminotransferase	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Aumento das enzimas hepáticas	Raro	Pouco frequentes
Hiperbilirrubinemia	Raro	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Hemorragia cutânea	Frequentes	Frequentes

Alopecia	Desconhecido	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Hemartrose	Raro	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias		
Hemorragia geniturinária,	Frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Hemorragia no local da injeção	Raro	Raro
Hemorragia no local de inserção	Raro	Raro
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Hemorragia traumática	Raro	Pouco frequentes
Hemorragia no local de incisão	Raro	Raro

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações hemorrágicas

Devido ao modo de ação farmacológico, a utilização de dabigatrano etexilato pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia oculta ou evidente de qualquer tecido ou órgão. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) variam consoante a localização e o grau ou extensão da hemorragia e/ou anemia. Nos estudos clínicos, as hemorragias das mucosas (p. ex., gastrointestinais e geniturinárias) foram observadas com maior frequência durante o tratamento prolongado com dabigatrano etexilato, em comparação com o tratamento com AVK. Assim, para além de uma vigilância clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito são úteis para detetar hemorragias ocultas. O risco de hemorragias pode ser aumentado em determinados grupos de doentes, p. ex., os doentes com insuficiência renal moderada e/ou em tratamento concomitante que afete a hemóstase ou inibidores fortes da gp-P (ver secção 4.4 Risco hemorrágico). As complicações hemorrágicas podem apresentar-se sob a forma de fraqueza, palidez, tonturas, dores de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável.

Foram notificadas complicações hemorrágicas conhecidas associadas ao dabigatrano etexilato, tais como síndrome do compartimento e falência renal aguda devido a hipoperfusão e nefropatia relacionada com anticoagulantes em doentes com fatores de risco predisponentes. Portanto, a possibilidade de hemorragia deve ser considerada na avaliação da condição em qualquer doente anticoagulado. Para os doentes adultos, está disponível um agente de reversão específico para o dabigatrano, o idarucizumab, em caso de hemorragia incontável (ver secção 4.9).

Prevenção do AVC ou do embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não-valvular com um ou mais fatores de risco (prevenção do AVC na FA)

A tabela 12 apresenta os acontecimentos hemorrágicos divididos em hemorragias *major* e hemorragias de qualquer tipo no estudo principal que avaliou a prevenção do AVC tromboembólico e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular.

Tabela 12: Acontecimentos hemorrágicos num estudo que avaliou a prevenção do AVC tromboembólico e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular.

	Dabigatrano Etexilato 110 mg duas vezes ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Indivíduos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Hemorragia grave	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Hemorragia intracraniana	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Hemorragia gastrointestinal	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Hemorragia fatal	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Hemorragia ligeira	1.566 (13,16%)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Qualquer hemorragia	1.759 (14,78%)	1.997 (16,60%)	2.169 (18,39%)

Os indivíduos aleatorizados para dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia ou 150 mg duas vezes ao dia tiveram um risco significativamente menor de hemorragias potencialmente fatais e hemorragias intracranianas em comparação com a varfarina [$p < 0,05$]. Ambas as dosagens de dabigatrano etexilato apresentaram também uma taxa de hemorragia total inferior estatisticamente significativa. Os indivíduos aleatorizados para 110 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia tiveram um risco significativamente mais baixo de hemorragias *major* em comparação com a varfarina (taxa de risco 0,81 [$p=0,0027$]). Os indivíduos aleatorizados para 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia apresentaram um risco significativamente mais elevado de hemorragias GI graves em comparação com a varfarina (taxa de risco 1,48 [$p=0,0005$]). Este efeito foi observado principalmente em doentes ≥ 75 anos. O benefício clínico do dabigatrano no que diz respeito à prevenção de AVC e embolismo sistémico e à diminuição do risco de HIC em comparação com a varfarina é preservado em subgrupos individuais, p. ex., compromisso renal, idade, utilização concomitante de medicamentos como antiplaquetários ou inibidores da gp-P. Embora certos subgrupos de doentes apresentem um risco acrescido de hemorragia *major* quando tratados com um anticoagulante, o risco adicional de hemorragia do dabigatrano deve-se à hemorragia GI, normalmente observada nos primeiros 3- 6 meses após o início da terapêutica com dabigatrano etexilato.

Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrente em adultos (tratamento de TVP/EP)

A tabela 13 apresenta os acontecimentos hemorrágicos nos estudos principais agrupados RE-COVER e RE-COVER II sobre o tratamento da TVP e da EP. Nos estudos agrupados, os parâmetros de avaliação primários de segurança de hemorragia *major*, hemorragia *major* ou clinicamente relevante e hemorragia de qualquer tipo foram significativamente inferiores aos da varfarina a um nível alfa nominal de 5%.

Tabela 13: Acontecimentos hemorrágicos nos estudos RE-COVER e RE-COVER II sobre o tratamento de TVP e EP.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes diário	Varfarina	Rácio de risco vs. varfarina (intervalo de confiança de 95%)
Doentes incluídos na análise de segurança	2.456	2.462	
Acontecimentos hemorrágicos	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Hemorragia intracraniana	2 (0,1 %)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Hemorragia GI <i>major</i>	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Hemorragia potencialmente fatal	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Acontecimentos hemorrágicos <i>major</i> ou clinicamente relevantes	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Hemorragia de qualquer tipo	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Qualquer hemorragia GI	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Os acontecimentos hemorrágicos para ambos os tratamentos são contados a partir da primeira toma de dabigatrano etexilato ou varfarina após a descontinuação da terapêutica parentérica (período de tratamento apenas oral). Isto inclui todos os acontecimentos hemorrágicos que ocorreram durante a terapêutica com dabigatrano etexilato. Todos os acontecimentos hemorrágicos que ocorreram durante a terapêutica com varfarina foram incluídos, exceto os que ocorreram durante o período de sobreposição entre a varfarina e a terapêutica parentérica.

A tabela 14 apresenta os acontecimentos hemorrágicos no estudo principal RE-MEDY sobre a prevenção de TVP e EP. Alguns acontecimentos hemorrágicos (hemorragia *major* ou clinicamente relevante; hemorragia de qualquer tipo) foram significativamente mais baixos a um nível alfa nominal de 5% nos doentes que receberam dabigatrano etexilato em comparação com os que receberam varfarina.

Tabela 14: Acontecimentos hemorrágicos no estudo RE-MEDY sobre a prevenção de TVP e EP.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina	Rácio de risco vs varfarina (intervalo de confiança de 95%)
Doentes tratados	1.430	1.426	
Acontecimentos hemorrágicos <i>major</i>	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Hemorragia intracraniana	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Não quantificável*
Hemorragia GI <i>major</i>	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Não quantificável*
Hemorragia potencialmente fatal	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Não quantificável*
Hemorragia <i>major</i> ou clinicamente relevante	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Hemorragia de qualquer tipo	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Qualquer hemorragia GI	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*Taxa de risco não quantificável, uma vez que não ocorreu qualquer acontecimento em nenhuma das coortes/tratamentos

A tabela 15 apresenta os acontecimentos hemorrágicos no estudo principal RE-SONATE que sobre

a prevenção de TVP e EP. A taxa da combinação de hemorragia major e hemorragia clinicamente relevante e a taxa de hemorragia de qualquer tipo foi significativamente inferior a um nível alfa nominal de 5% nos doentes que receberam placebo em comparação com os que receberam dabigatrano etexilato.

Tabela 15: Acontecimentos hemorrágicos no estudo RE-SONATE sobre a prevenção de TVP e EP.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Placebo	Rácio de risco vs placebo (intervalo de confiança de 95%)
Doentes tratados	684	659	
Acontecimentos hemorrágicos <i>major</i>	2 (0,3%)	0	Não quantificável*
Hemorragia intracraniana	0	0	Não quantificável*
Hemorragia GI <i>major</i>	2 (0,3%)	0	Não quantificável*
Hemorragia potencialmente fatal	0	0	Não quantificável*
Hemorragia <i>major</i> ou clinicamente relevante	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Hemorragia de qualquer tipo	72 (10,5 %)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Qualquer hemorragia GI	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*Taxa de risco não quantificável, uma vez que não se regista qualquer acontecimento em nenhum dos tratamentos

Agranulocitose e neutropenia

A agranulocitose e a neutropenia foram notificadas muito raramente durante a utilização pós-aprovação do dabigatrano etexilato. Dado que as reações adversas são notificadas no contexto da vigilância pós-comercialização a partir de uma população de dimensão incerta, não é possível determinar com certeza a sua frequência. A taxa de notificação foi estimada em 7 acontecimentos por 1 milhão de doentes-ano para agranulocitose e em 5 acontecimentos por 1 milhão de doentes-ano para neutropenia.

População pediátrica

A segurança do dabigatrano etexilato no tratamento do TEV e na prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos foi estudada em dois ensaios de fase III (DIVERSITY e 1160.108). No total, 328 doentes pediátricos foram tratados com dabigatrano etexilato. Os doentes receberam doses ajustadas à idade e ao peso de uma formulação de dabigatrano etexilato adequada à idade.

Em geral, o perfil de segurança nas crianças deverá ser o mesmo que nos adultos..

No total, 26% dos doentes pediátricos tratados com dabigatrano etexilato para o TEV e para a prevenção de TEV recorrente sofreram reações adversas.

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 16 apresenta as reações adversas identificadas nos estudos sobre o tratamento do TEV e prevenção do TEV recorrente em doentes pediátricos. Estão classificadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência, utilizando a seguinte classificação: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 16: Reações adversas.

	Frequência
CSO/Termo preferencial	Tratamento do TEV e prevenção do TEV recorrente em doentes pediátricos
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Anemia	Frequentes
Diminuição da hemoglobina	Pouco frequentes
Trombocitopenia	Frequentes
Hematócrito diminuído	Pouco frequentes
Neutropenia	Pouco frequentes
Agranulocitose	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade ao fármaco	Pouco frequentes
Erupção cutânea	Frequentes
Prurido	Pouco frequentes
Reação anafilática	Desconhecido
Angioedema	Desconhecido
Urticária	Frequentes
Broncoespasmo	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	
Hemorragia intracraniana	Pouco frequentes
Vasculopatias	
Hematoma	Frequentes
Hemorragia	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Epistaxe	Frequentes
Hemoptise	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	
Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes
Dor abdominal	Pouco frequentes
Diarreia	Frequentes
Dispepsia	Frequentes
Náuseas	Frequentes
Hemorragia rectal	Pouco frequentes
Hemorragia hemorroidária	Desconhecido
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera do esófago	Desconhecido
Gastroesofagite	Pouco frequentes
Doença do refluxo gastroesofágico	Frequentes
Vómitos	Frequentes
Disfagia	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares	
Alteração da função hepática/Alteração dos testes da função hepática	Desconhecido
Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequentes
Aumento da aspartato aminotransferase	Pouco frequentes
Aumento das enzimas hepáticas	Frequentes
Hiperbilirrubinemia	Pouco frequentes
Afeções cutâneas e dos tecidos subcutâneos	
Hemorragia cutânea	Pouco frequentes
Alopecia	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	

Hemartrose	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	
Hemorragia geniturinária, incluindo hematúria	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações do local de administração	
Hemorragia no local da injeção	Desconhecido
Hemorragia no de inserção local do cateter	Desconhecido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Hemorragia traumática	Pouco frequentes
Hemorragia no local da incisão	Desconhecido

Reações hemorrágicas

Nos dois ensaios de fase III na indicação de tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos, um total de 7 doentes (2,1%) sofreu um acontecimento hemorrágico *major*, 5 doentes (1,5%) sofreram um acontecimento hemorrágico não *major* clinicamente relevante e 75 doentes (22,9%) sofreram um acontecimento hemorrágico *minor*. A frequência de acontecimentos hemorrágicos foi globalmente mais elevada no grupo etário mais velho (12 a < 18 anos: 28,6%) do que nos grupos etários mais jovens (nascimento a < 2 anos: 23,3%; 2 a < 12 anos: 16,2%). As hemorragias *major* ou graves, independentemente da sua localização, podem conduzir a consequências incapacitantes, com risco de vida ou mesmo fatais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no **Apêndice V**

4.9 Sobredosagem

Doses de dabigatrano etexilato superiores às recomendadas expõem o doente a um risco aumentado de hemorragia.

Em caso de suspeita de sobredosagem, um teste de coagulação pode ajudar a determinar o risco de hemorragia (ver secções 4.4 e 5.1). Um teste calibrado quantitativo do dTT ou medições repetidas do dTT permitem prever quando serão atingidos determinados níveis de dabigatrano (ver secção 5.1), mesmo que tenham sido iniciadas medidas adicionais, como, p. ex.: diálise.

Em caso de anticoagulação excessiva, pode ser necessário interromper o tratamento com dabigatrano etexilato. Uma vez que a via de excreção do dabigatrano é predominantemente renal, deve ser mantida uma diurese adequada. Como a ligação às proteínas é baixa, o dabigatrano pode ser dialisado; a experiência clínica que demonstra a utilidade desta abordagem em ensaios clínicos é limitada (ver secção 5.2).

Gestão de complicações hemorrágicas

Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento com dabigatrano etexilato deve ser interrompido e a origem da hemorragia deve ser investigada. Dependendo da situação clínica, deve ser efetuado um tratamento de suporte adequado, como hemóstase cirúrgica e reposição do volume sanguíneo, de acordo com o critério do prescriptor.

Para os doentes adultos, em situações em que é necessária uma reversão rápida do efeito anticoagulante do dabigatrano, está disponível o agente de reversão específico (idarucizumab)

que antagoniza o efeito farmacodinâmico do dabigatrano. A eficácia e a segurança do idarucizumab não foram estabelecidas em doentes pediátricos (ver secção 4.4).

Podem ser tidos em conta os concentrados de fatores de coagulação (ativados ou não ativados) ou o fator VIIa recombinante. Existem algumas provas experimentais que sustentam o papel destes medicamentos na inversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, mas os dados sobre a sua utilidade em contextos clínicos e também sobre o possível risco de tromboembolismo de ricochete são muito limitados. Os testes de coagulação podem tornar-se pouco fiáveis após a administração de concentrados de fatores de coagulação sugeridos. Deve ter-se cuidado ao interpretar estes testes. Deve também considerar-se a administração de concentrados de plaquetas nos casos em que exista trombocitopenia ou tenham sido utilizados medicamentos antiplaquetários de ação prolongada. Todos os tratamentos sintomáticos devem ser efetuados de acordo com a opinião do médico.

Dependendo da disponibilidade local, deve ser considerada a consulta de um especialista em coagulação em caso de hemorragias graves.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, inibidores diretos da trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de ação

O dabigatrano etexilato é um pró-fármaco de pequena molécula que não apresenta qualquer atividade farmacológica. Após administração oral, o dabigatrano etexilato é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrano por hidrólise catalisada por esterase no plasma e no fígado. O dabigatrano é um inibidor direto da trombina, potente, competitivo e reversível, sendo o principal princípio ativo no plasma. Uma vez que a trombina (protease de serina) permite a conversão do fibrinogénio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição impede o desenvolvimento de trombos. O dabigatrano inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Existe uma correlação clara entre a concentração plasmática de dabigatrano e o grau de efeito anticoagulante com base em estudos de fase II. O dabigatrano prolonga o tempo de trombina (TT), o ECT e o aPTT.

O teste quantitativo calibrado de TT diluído (dTT) fornece uma estimativa da concentração plasmática de dabigatrano que pode ser comparada com as concentrações plasmáticas esperadas de dabigatrano. Quando o teste dTT calibrado apresenta um resultado de concentração plasmática de dabigatrano igual ou inferior ao limite de quantificação, deve ser considerado um ensaio de coagulação adicional, como o TT, o ECT ou o aPTT.

O ECT pode fornecer uma medida direta da atividade dos inibidores diretos da trombina.

O teste de aPTT está amplamente disponível e fornece uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com o dabigatrano. No entanto, o teste de aPTT tem uma sensibilidade limitada e não é adequado para uma quantificação exata do efeito anticoagulante, especialmente em concentrações plasmáticas elevadas de dabigatrano. Embora os valores elevados de aPTT devam ser interpretados com precaução, um valor elevado de aPTT indica que o doente está anticoagulado.

Em geral, pode assumir-se que estas medidas de atividade anticoagulante podem refletir os níveis de dabigatrano e podem fornecer orientações para a avaliação do risco de hemorragia, ou seja, exceder o percentil 90 dos níveis mínimos de dabigatrano ou um ensaio de coagulação como o aPTT medido no mínimo (para os limiares de aPTT, ver secção 4.4, tabela 6) é considerado como estando associado a um risco acrescido de hemorragia.

Prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco (prevenção do AVC na FA)

A média geométrica do pico da concentração plasmática de dabigatrano em estado estacionário, medido cerca de 2 horas após a administração de 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia, foi de 175 ng/ml, com um intervalo de 117-275 ng/ml (intervalo de percentis 25-75). A média geométrica da concentração de vale de dabigatrano, medida de manhã, no fim do intervalo de dosagem (ou seja, 12 horas após a dose noturna de 150 mg de dabigatrano), foi em média 91,0 ng/ml, com um intervalo de 61,0- 143 ng/ml (intervalo de percentis 25-75).

Para doentes com FANV tratados para prevenção de AVC e embolismo sistémico com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia,

- o percentil 90 das concentrações plasmáticas de dabigatrano medidas em vale (10-16 horas após a dose anterior) foi cerca de 200 ng/ml,
- um ECT em vale (10-16 horas após a dose anterior), elevado aproximadamente 3 vezes o limite superior do normal refere-se ao percentil 90 observado do prolongamento do ECT de 103 segundos,
- uma razão aPTT superior a 2 vezes o limite superior do normal (prolongamento do aPTT de cerca de 80 segundos), em vale (10- 16 horas após a dose anterior) reflete o percentil 90 das observações.

Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP e EP recorrentes em adultos (TVP/EP)

Em doentes tratados para TVP e EP com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia, a média geométrica da concentração de vale de dabigatrano, medida dentro de 10-16 horas após a dose, no fim do intervalo de dosagem (ou seja, 12 horas após a dose noturna de 150 mg de dabigatrano), foi de 59,7 ng/ml, com um intervalo de 38,6- 94,5 ng/ml (intervalo de percentis 25-75). Para o tratamento de TVP e EP, com dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia,

- o percentil 90 das concentrações plasmáticas de dabigatrano em vale (10-16 horas após a dose anterior) foi de cerca de 146 ng/ml,
- um ECT em vale(10- 16 horas após a dose anterior), elevado aproximadamente 2,3 vezes em comparado com o valor basal, refere-se ao percentil 90 observado do prolongamento do ECT de 74 segundos,
- o percentil 90 do aPTT em vale (10- 16 horas após a dose anterior) foi de 62 segundos, o que seria 1,8 vezes superior ao valor basal.

Em doentes tratados para prevenção de recorrência de TVP e EP com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia, não existem dados farmacocinéticos disponíveis.

Eficácia e segurança clínica

Origem étnica

Não foram observadas diferenças étnicas clinicamente relevantes entre os doentes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses.

Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco

A evidência clínica para a eficácia do dabigatrano etexilato provém do estudo RE-LY (*Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), um estudo multicêntrico, multinacional, aleatorizado, de grupos paralelos, de duas doses dabigatrano etexilato (110 mg e 150 mg duas vezes ao dia) em ocultação comparadas com a varfarina em regime aberto, em doentes com fibrilhação auricular com risco moderado a elevado de AVC e embolismo sistémico. O objetivo primário deste estudo foi determinar se o dabigatrano etexilato era não-inferior à varfarina na redução da ocorrência do parâmetro de avaliação composto AVC e embolismo sistémico. A superioridade estatística também foi analisada.

No estudo RE-LY, foi aleatorizado um total de 18.113 doentes, com uma idade média de 71,5 anos e uma pontuação média CHADS₂ de 2,1. A população de doentes era 64% masculina, 70% caucasiana e 16% asiática.

Nos doentes aleatorizados para a varfarina, a percentagem média de tempo no intervalo terapêutico (TTR) (INR 2-3) foi de 64,4 % (a mediana de TTR foi de 67 %).

O estudo RE-LY demonstrou que o dabigatrano etexilato, numa dose de 110 mg duas vezes ao dia, é não-inferior à varfarina na prevenção do AVC e do embolismo sistémico em indivíduos com fibrilhação auricular, com um risco reduzido de HIC, hemorragia total e hemorragia *major*. A dose de 150 mg duas vezes ao dia reduz significativamente o risco de AVC isquémico e hemorrágico, morte vascular, HIC e hemorragia total em comparação à varfarina. As taxas de hemorragias *major* com esta dose foram comparáveis às da varfarina. As taxas de EM aumentaram ligeiramente com o dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia e 150 mg duas vezes ao dia em comparação à varfarina (taxa de risco 1,29; $p=0,0929$ e taxa de risco 1,27; $p=0,1240$, respetivamente). Com a melhoria da monitorização do INR, houve uma diminuição dos benefícios observados do dabigatrano etexilato em comparação com a varfarina .

As tabelas 17-19+ apresentam pormenores dos principais resultados na população em total:

Tabela 17: Análise do primeiro acontecimento de AVC ou embolismo sistémico (parâmetro de avaliação primário) durante o período de estudo no RE-LY.

	Dabigatrano Etexilato 110 mg duas vezes ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Indivíduos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
AVC/ e/ou embolismo sistémico			
Incidências (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Superioridade do valor de p	$p=0,2721$	$p=0,0001$	

% refere-se à taxa anual de ocorrências

Tabela 18: Análise da primeira ocorrência de AVC isquêmico ou hemorrágico durante o período de estudo no RE-LY.

	Dabigatrano Etexilato 110 mg duas vezes ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Indivíduos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
AVC			
Incidências (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
valor de <i>p</i>	0,3553	0,0001	
Embolismo sistêmico			
Incidências (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
valor de <i>p</i>	0,3099	0,1582	
AVC isquêmico			
Incidências (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
valor de <i>p</i>	0,3138	0,0351	
AVC hemorrágico			
Incidências (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
valor de <i>p</i>	0,0001	< 0,0001	

% refere-se à taxa anual de ocorrências

Tabela 19: Análise da mortalidade por todas as causas e sobrevida cardiovascular durante o período de estudo no RE-LY.

	Dabigatrano Etexilato 110 mg duas vezes ao dia	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Indivíduos aleatorizados	6.015	6.076	6.022
Mortalidade por todas as causas			
Incidências (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
valor de <i>p</i>	0,1308	0,0517	
Mortalidade vascular			
Incidências (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Taxa de risco vs. varfarina IC 95%)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
valor de <i>p</i>	0,2081	0,0430	

% refere-se à taxa anual de ocorrências

As tabelas 20- 21 apresentam os resultados do parâmetro de avaliação primário de eficácia e segurança em subpopulações relevantes:

Para o parâmetro de avaliação primário, AVC e embolismo sistêmico, não foram identificados subgrupos (ou seja, idade, peso, sexo, função renal, etnia etc.) com uma taxa de risco diferente em comparação com a varfarina.

Tabela 20: Taxa de Risco e IC 95% para AVC/embolismo sistêmico por subgrupos.

Parâmetro de avaliação	Dabigatrano Etxilato 110 mg duas vezes ao dia vs. Varfarina	Dabigatrano Etxilato 150 mg duas vezes ao dia vs. varfarina
Idade (anos)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ e < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
ClCr (ml/min)		
30 ≤ e < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ e < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Para o parâmetro de avaliação primário de segurança de hemorragia *major*, verificou-se uma interação entre o efeito do tratamento e a idade. O risco relativo de hemorragia com dabigatrano em comparação com a varfarina aumentou com a idade. O risco relativo foi mais elevado em doentes ≥ 75 anos. A utilização concomitante de antiplaquetários, AAS ou clopidogrel duplica aproximadamente as taxas de MBE tanto com o dabigatrano etxilato como com a varfarina. Não houve interação significativa dos efeitos do tratamento com os subgrupos de função renal e pontuação CHADS₂.

Tabela 21: Taxa de Risco e IC 95% para hemorragias *major* por subgrupos.

Parâmetro de avaliação	Dabigatrano Etxilato 110 mg duas vezes ao dia vs. Varfarina	Dabigatrano Etxilato 150 mg duas vezes ao dia vs. Varfarina
Idade (anos)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ e < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
ClCr (ml/min)		
30 ≤ e < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ e < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Utilização de AAS	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Utilização de clopidogrel	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (Extensão multicêntrica a longo prazo do tratamento com dabigatrano em doentes com fibrilhação auricular que completaram o estudo RE-LY)

O estudo de extensão RE-LY (RELY-ABLE) forneceu informações adicionais de segurança numa coorte de doentes que continuaram com a mesma dose de dabigatrano etxilato que lhes foi atribuída no estudo RE-LY. Os doentes eram elegíveis para o estudo RELY-ABLE se não tivessem suspenso permanentemente a medicação do estudo no momento da sua visita final do estudo RE-LY. Os doentes inscritos continuaram a receber a mesma dose de dabigatrano etxilato, em dupla ocultação,

atribuída aleatoriamente no estudo RE-LY, durante até 43 meses de seguimento após o estudo RE-LY (média do período total de seguimento RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 anos). Foram incluídos 5.897 doentes, representando 49% dos doentes inicialmente aleatorizados para receber dabigatrano etexilato no RE-LY e 86% dos doentes elegíveis para o RELY-ABLE.

Durante os 2,5 anos adicionais de tratamento no RELY-ABLE, com uma exposição máxima de mais de 6 anos (período total de exposição no RELY + RELY-ABLE), o perfil de segurança a longo prazo do dabigatrano etexilato foi confirmado para ambas as doses de teste 110 mg 2 vezes ao dia e 150 mg 2 vezes ao dia. Não foram observados novos dados de segurança.

As taxas de acontecimentos objetivos, incluindo hemorragia major e outros acontecimentos hemorrágicos, foram consistentes com as observadas no RE-LY.

Dados de estudos não intervencionais

Um estudo não intervencional (GLORIA-AF) recolheu prospectivamente (na sua segunda fase) dados de segurança e eficácia em doentes recém-diagnosticados com FANV tratados com dabigatrano etexilato num contexto de mundo real. O estudo incluiu 4.859 doentes a tomar dabigatrano etexilato (55% tratados com 150 mg 2 vezes ao dia, 43% tratados com 110 mg 2 vezes ao dia, 2% tratados com 75 mg 2 vezes ao dia). Os doentes foram seguidos durante 2 anos. As médias das pontuações CHADS₂ e HAS-BLED foram de 1,9 e 1,2, respetivamente. O tempo médio de seguimento sob tratamento foi de 18,3 meses. Ocorreram hemorragias *major* em 0,97 por cada 100 doentes-ano. Foram notificadas hemorragias com risco de vida em 0,46 por 100 doentes-ano, a hemorragia intracraniana em 0,17 por 100 doentes-ano e a hemorragia gastrointestinal em 0,60 por 100 doentes-ano. Os acidentes vasculares cerebrais ocorreram em 0,65 por 100 doentes-ano.

Além disso, num estudo não intervencional [Graham DJ *et al*, *Circulation*. 2015;131:157-164] em mais de 134.000 doentes idosos com FANV nos Estados Unidos (contribuindo com mais de 37.500 doentes-ano com tempo de seguimento em terapêutica), o dabigatrano etexilato (84% dos doentes tratados com 150 mg 2 vezes ao dia, 16% dos doentes tratados com 75 mg 2 vezes ao dia) foi associado a um risco reduzido de AVC isquémico (taxa de risco 0,80, intervalo de confiança [IC] de 95% 0,67-0,96), hemorragia intracraniana (taxa de risco 0,34, IC 0,26-0,46), e mortalidade (taxa de risco 0,86, IC 0,77-0,96) e aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (taxa de risco 1,28, IC 1,14-1,44) em comparação com a varfarina. Não foi encontrada qualquer diferença para hemorragias *major* (taxa de risco 0,97, IC 0,88- 1,07).

Estas observações em contextos do mundo real são consistentes com o perfil de segurança e eficácia estabelecido para o dabigatrano etexilato no estudo RE-LY para esta indicação.

Doentes a serem sujeitos a ablação por cateter da fibrilhação auricular

Um estudo (RE-CIRCUIT) prospetivo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, exploratório, com avaliação do parâmetro de avaliação adjudicada centralmente em ocultação, foi realizado em 704 doentes que se encontravam sob tratamento estável com anticoagulantes. O estudo comparou o dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia de forma ininterrupta com varfarina ajustada ao INR ininterrupta na ablação por cateter da fibrilhação auricular paroxística ou persistente. Dos 704 doentes incluídos, 317 foram sujeitos a ablação da fibrilhação auricular sob dabigatrano ininterrupto, e 318 foram sujeitos a ablação da fibrilhação auricular sob varfarina ininterrupta. Todos os doentes foram sujeitos a ecocardiografia transesofágica (ETE) antes da ablação por cateter. A variável primária (hemorragia major adjudicada de acordo com os critérios ISTH) ocorreu em 5 (1,6%) doentes no grupo do dabigatrano etexilato e em 22 (6,9%) doentes no grupo da varfarina (diferença de risco - 5,3%; IC 95% -8,4, -2,2; p=0,0009). Não ocorreu nenhum acontecimento (composto) de AVC/embolismo sistémico/acidente isquémico transitório (AIT) no grupo do dabigatrano etexilato, e ocorreu um acontecimento (AIT) no grupo da varfarina no período desde o momento da ablação até 8 semanas após a ablação. Este estudo exploratório demonstrou que o dabigatrano etexilato estava associado a uma redução significativa da taxa de MBE quando comparado com a varfarina ajustada ao INR no contexto da ablação.

Doentes que foram submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) com colocação de stent

Foi conduzido um estudo prospetivo, aleatório, aberto, com ocultação em termos de parâmetro de avaliação (PROBE) (Fase IIIb) para avaliar a terapêutica dupla com dabigatrano etexilato (110 mg ou 150 mg 2 vezes ao dia) mais clopidogrel ou ticagrelor (antagonista P2Y₁₂) vs. terapêutica tripla com varfarina (ajustada em função do INR 2,0-3,0) mais clopidogrel ou ticagrelor e AAS em 2.725 doentes com fibrilhação auricular não valvular que foram submetidos a uma ICP com stent (RE-DUAL PCI). Os doentes foram aleatorizados para terapêutica dupla com dabigatrano etexilato 110 mg 2 vezes ao dia, terapêutica dupla com dabigatrano etexilato 150 mg 2 vezes ao dia ou terapêutica tripla com varfarina. Os doentes idosos fora dos Estados Unidos (≥ 80 anos de idade para todos os países, ≥ 70 anos de idade para o Japão) foram aleatoriamente atribuídos ao grupo de terapêutica dupla com dabigatrano etexilato 110 mg ou ao grupo de terapêutica tripla com varfarina. O parâmetro de avaliação primário foi um parâmetro de avaliação combinado de hemorragias *major* com base na definição ISTH ou em acontecimentos hemorrágicos não *major* clinicamente relevante.

A incidência do parâmetro de avaliação primário foi de 15,4 % (151 doentes) no grupo de dabigatrano etexilato a 110 mg em terapêutica dupla em comparação com 26,9 % (264 doentes) no grupo da varfarina em terapêutica tripla (taxa de risco 0,52; IC 95% 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ para não inferioridade e $P < 0,0001$ para superioridade) e 20,2% (154 doentes) no grupo de dabigatrano etexilato a 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 25,7% (196 doentes) no grupo correspondente da varfarina em terapêutica tripla (taxa de risco 0,72; IC 95% 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ para não inferioridade e $P = 0,002$ para superioridade). Como parte da análise descritiva, os acontecimentos hemorrágicos maiores TIMI (trombólise no enfarte do miocárdio) foram menores em ambos os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla do que no grupo da varfarina em terapêutica tripla: 14 acontecimentos (1,4%) no grupo de dabigatrano etexilato 110 mg em terapêutica dupla em comparação com 37 acontecimentos (3,8%) no grupo da varfarina terapêutica tripla (taxa de risco 0,37; IC 95% 0,20, 0,68; $P = 0,002$) e 16 acontecimentos (2,1%) no grupo de dabigatrano etexilato a 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 30 acontecimentos (3,9%) no grupo correspondente da varfarina em de terapêutica tripla taxa de risco 0,51; IC 95% 0,28, 0,93; $P = 0,03$). Ambos os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla tiveram taxas mais baixas de hemorragia intracraniana do que o grupo correspondente da varfarina em de terapêutica tripla: 3 acontecimentos (0,3%) no grupo dabigatrano etexilato a 110 mg em terapêutica dupla em comparação com 10 acontecimentos (1,0%) no grupo de varfarina em terapêutica tripla (taxa de risco 0,30; IC 95% 0,08, 1,07; $P = 0,06$) e 1 acontecimento (0,1%) no grupo de dabigatrano etexilato a 150 mg em terapêutica dupla, em comparação com 8 acontecimentos (1,0%) no grupo correspondente de varfarina em de terapêutica tripla (taxa de risco 0,12; IC 95% 0,02, 0,98; $P = 0,047$). A incidência do parâmetro de avaliação de eficácia composto de morte, acontecimentos tromboembólicos (enfarte do miocárdio, AVC ou embolismo sistémico) ou revascularização não planeada nos dois grupos combinados de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla foi não-inferior ao grupo da varfarina em terapêutica tripla varfarina (13,7% vs. 13,4%, respetivamente; taxa de risco 1,04; IC 95%: 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ para a não inferioridade). Não se registaram diferenças estatísticas nos componentes individuais dos parâmetros de eficácia entre os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla e o grupo da varfarina em terapêutica tripla.

Este estudo demonstrou que a terapêutica dupla com dabigatrano etexilato e um antagonista P2Y₁₂ reduziu significativamente o risco de hemorragia em comparação com a varfarina em terapêutica tripla, com não inferioridade para o parâmetro de avaliação composto de acontecimentos tromboembólicos em doentes com fibrilhação auricular submetidos a ICP com stent

Tratamento de TVP e EP em adultos (tratamento de TVP/EP)

A eficácia e a segurança foram investigadas em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, de grupos paralelos, replicados, RE-COVER e RE-COVER II. Estes estudos compararam o dabigatrano etexilato (150 mg 2 vezes ao dia) com a varfarina (INR alvo 2,0- 3,0) em doentes com TVP aguda e/ou EP. O objetivo primário destes estudos consistiu em determinar se o dabigatrano etexilato era não-inferior à varfarina na redução da ocorrência do parâmetro de avaliação primário, correspondente à combinação de TVP sintomática recorrente e/ou EP e mortes associada no período

de tratamento de 6 meses.

Nos estudos combinados RE-COVER e RE-COVER II, um total de 5.153 doentes foram aleatorizados e 5 107 foram tratados.

A duração do tratamento com dose fixa de dabigatrano foi de 174,0 dias sem monitorização da coagulação. Para os doentes aleatorizados para varfarina, a mediana do tempo no intervalo terapêutico (INR 2,0 a 3,0) foi de 60,6 %.

Os estudos demonstraram que o tratamento com dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia era não inferior ao tratamento com varfarina (margem de não inferioridade para RE-COVER e RE-COVER II: 3,6 para a diferença de risco e 2,75 para o rácio de risco).

Tabela 22: Análise dos parâmetros de avaliação primários e secundários de eficácia (o TEV é uma combinação de TVP e/ou EP) até ao final do período pós-tratamento dos estudos RE-COVER e RE-COVER II agrupados.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Doentes tratados	2.553	2.554
TEV sintomático recorrente e morte associada ao TEV	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Taxa de risco vs. varfarina (intervalo de confiança de 95%)	1,09 (0,77; 1,54)	
Parâmetros de avaliação secundários da eficácia		
TEV sintomático recorrente e mortalidade por qualquer causa	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Intervalo de confiança de 95%	3,52; 5,13	3,34; 4,91
TVP sintomática	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Intervalo de confiança de 95%	1,29; 2,35	1,09; 2,08
EP sintomática	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Intervalo de confiança de 95%	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Morte associada ao TEV	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Intervalo de confiança de 95%	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Mortalidade por qualquer causa	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Intervalo de confiança de 95%	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prevenção de TVP e EP recorrentes em adultos (prevenção de TVP/EP)

Foram realizados dois estudos aleatórios, de grupos paralelos e em dupla ocultação em doentes previamente tratados com terapia anticoagulante. O RE-MEDY, estudo controlado com varfarina, incluiu doentes já tratados durante 3 a 12 meses com necessidade de tratamento anticoagulante adicional e o RE-SONATE, estudo controlado com placebo, incluiu doentes já tratados durante 6 a 18 meses com inibidores da vitamina K.

O objetivo do estudo RE-MEDY foi comparar a segurança e a eficácia do dabigatrano etexilato oral (150 mg 2 vezes ao dia) com a varfarina (INR alvo 2,0- 3,0) para o tratamento e a prevenção a longo prazo da TVP e/ou EP sintomática recorrente. No total, foram aleatorizados 2 866 doentes e tratados 2 856 doentes. A duração do tratamento com dabigatrano etexilato variou de 6 a 36 meses (mediana de 534,0 dias). Para os doentes aleatorizados para varfarina, a mediana do tempo no intervalo terapêutico (INR 2,0- 3,0) foi de 64,9 %.

O RE-MEDY demonstrou que o tratamento com dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia era não inferior à varfarina (margem de não inferioridade: 2,85 para o rácio de risco e 2,8 para a diferença de risco).

Tabela 23: Análise dos parâmetros de eficácia primários e secundários (o TEV é uma combinação de TVP e/ou EP) até ao final do período pós-tratamento do estudo RE-MEDY.

	Dabigatrano Etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Doentes tratados	1.430	1.426
TEV sintomático recorrente e mortalidade associada ao TEV	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Taxa de risco vs. varfarina (intervalo de confiança de 95%)	1,44 (0,78; 2,64)	
Margem de não-inferioridade	2,85	
Doentes com 1 acontecimento aos 18 meses	22	17
Risco cumulativo em 18 meses (%)	1,7	1,4
Diferença de risco vs. varfarina (%)	0,4	
Intervalo de confiança de 95%		
Margem de não-inferioridade	2,8	
Parâmetros de avaliação secundários da eficácia		
TEV sintomático recorrente e mortalidade por qualquer causa	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Intervalo de confiança de 95%	2,12; 3,95	1,77; 3,48
TVP sintomática	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Intervalo de confiança de 95%	0,69; 1,90	0,49; 1,55
EP sintomática	10 (0,7%)	5 (0,4%)

Intervalo de confiança de 95%	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Morte associada ao TEV	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Mortes por qualquer causa	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Intervalo de confiança de 95%	0,69; 1,90	0,80; 2,07

O objetivo do estudo RE-SONATE foi avaliar a superioridade do dabigatrano etexilato comparativamente ao placebo na prevenção de TVP sintomática recorrente e/ou EP em doentes que já tinham completado 6 a 18 meses de tratamento com AVK. A terapêutica pretendida foi 6 meses de dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia sem necessidade de monitorização.

O RE-SONATE demonstrou que o dabigatrano etexilato foi superior ao placebo na prevenção de acontecimentos sintomáticos recorrentes de TVP/EP, incluindo mortes inexplicáveis, com uma redução do risco de 5,6% para 0,4% (redução do risco relativo de 92% com base na taxa de risco) durante o período de tratamento ($p < 0,0001$). Todas as análises secundárias e de sensibilidade do parâmetro de avaliação primário e de todos os parâmetros de avaliação secundários demonstraram superioridade do dabigatrano etexilato em relação ao placebo.

O estudo incluiu um seguimento observacional durante 12 meses após a conclusão do tratamento. Após a interrupção da medicação em estudo, o efeito manteve-se até ao final do seguimento, indicando que o efeito inicial do tratamento com dabigatrano etexilato foi preservado. Não foi observado qualquer efeito de *rebound*. No final do seguimento, os acontecimentos de TEV nos doentes tratados com dabigatrano etexilato foram de 6,9% vs. 10,7% no grupo do placebo (taxa de risco 0,61 (IC 95% 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Tabela 24: Análise dos parâmetros de eficácia primários e secundários (o TEV é uma combinação de TVP e/ou EP) até ao final do período pós-tratamento do estudo RE-SONATE.

	Dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Placebo
Doentes tratados	681	662
TEV sintomático recorrente e mortalidade associada	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Taxa de risco vs placebo (intervalo de confiança de 95%)	0.08 (0,02, 0,25)	
Valor de <i>p</i> de superioridade	<0,0001	
Parâmetros de avaliação secundários da eficácia		
TEV sintomático recorrente e mortalidade por qualquer causa	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Intervalo de confiança de 95%	0,09; 1,28	3,97; 7,62
TVP sintomática	2 (0,3%)	23 (3,5%)
Intervalo de confiança de 95%	0,04; 1,06	2,21; 5,17
EP sintomática	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Mortalidade associada ao TEV	0 (0)	0 (0)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Morte inexplicável	0 (0)	2 (0,3%)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Mortalidade por qualquer causa	0 (0)	2 (0,3%)
Intervalo de confiança de 95%	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Estudos clínicos na prevenção do tromboembolismo em doentes com próteses valvulares cardíacas

Um estudo de fase II avaliou o dabigatrano etexilato e a varfarina num total de 252 doentes submetidos recentemente a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica (ou seja, durante o período de internamento em curso) e em doentes que receberam uma substituição de válvula cardíaca mecânica há mais de três meses. Foram observados mais acontecimentos tromboembólicos (sobretudo AVC e trombose sintomática/assintomática da válvula protésica) e mais acontecimentos hemorrágicos com o dabigatrano etexilato do que com a varfarina. Nos doentes recentemente submetidos a cirurgia, as hemorragias *major* manifestaram-se predominantemente como derrames pericárdicos hemorrágicos, especificamente nos doentes que iniciaram o dabigatrano etexilato logo (ou seja, no Dia 3) após a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica (ver secção 4.3).

População pediátrica

Prevenção do acidente vascular cerebral e da embolia sistêmica em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com dabigatrano etexilato em todos os subgrupos da população pediátrica para a indicação de prevenção de AVC e embolia sistêmica em doentes com FANV (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Tratamento do TEV e prevenção do TEV recorrente em doentes pediátricos

O estudo DIVERSITY foi realizado com o objetivo de demonstrar a eficácia e a segurança do dabigatrano etexilato em comparação com o tratamento padrão para o tratamento do TEV em doentes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos de idade. O estudo foi concebido como estudo de não-inferioridade, aberto, aleatorizado, de grupos paralelos. Os doentes inscritos foram aleatorizados de acordo com um esquema 2:1 para uma formulação adequada à idade (cápsulas, péletes revestidos ou solução oral) de dabigatrano etexilato (doses ajustadas à idade e ao peso) ou tratamento padrão composto por heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou antagonistas da vitamina K (AVK) ou fondaparinux (1 doente com 12 anos de idade). O parâmetro de avaliação primário foi um parâmetro de avaliação composto de doentes com resolução completa do trombo, ausência de TEV recorrente e ausência de mortalidade relacionada ao TEV. Os critérios de exclusão incluíram meningite ativa, encefalite e abscesso intracraniano.

No total, foram aleatorizados 267 doentes. Destes, 176 doentes foram tratados com dabigatrano etexilato e 90 doentes de acordo com o tratamento padrão (1 doente aleatorizado não foi tratado). 168 doentes tinham entre 12 e menos de 18 anos de idade, 64 doentes tinham entre 2 e menos de 12 anos de idade e 35 doentes tinham menos de 2 anos de idade.

Dos 267 doentes aleatorizados, 81 doentes (45,8%) no grupo do dabigatrano etexilato e 38 doentes (42,2%) no grupo do tratamento padrão cumpriram os critérios para o parâmetro de avaliação primário composto (resolução completa do trombo, ausência de TEV recorrente e ausência mortalidade associada ao TEV). A diferença de taxa correspondente demonstrou a não inferioridade do dabigatrano etexilato em relação ao tratamento padrão. De uma forma geral, também foram observados resultados consistentes entre subgrupos: não houve diferenças significativas no efeito do tratamento para os subgrupos por idade, sexo, região e presença de determinados fatores de risco. Para os 3 diferentes grupos etários, as proporções de doentes que atingiram o parâmetro de avaliação primário de eficácia nos grupos dabigatrano etexilato e tratamento padrão, respetivamente, foram 13/22 (59,1%) e 7/13 (53,8%) nos doentes desde o nascimento até < 2 anos de idade, 21/43 (48,8%) e 12/21 (57,1%) nos doentes com idade entre 2 e < 12 anos de idade, e 47/112 (42,0%) e 19/56 (33,9%) nos doentes com idade entre 12 e < 18 anos de idade.

Foram notificadas hemorragias *major* em 4 doentes (2,3%) no grupo do dabigatrano etexilato e em 2 doentes (2,2%) no grupo de tratamento padrão. Não houve uma diferença estatisticamente significativa no tempo até ao primeiro evento hemorrágico *major*. 38 doentes (21,6%) no braço do dabigatrano etexilato e 22 doentes (24,4%) no braço de tratamento padrão sofreram qualquer acontecimento hemorrágico adjudicado, a maioria dos quais classificados como ligeiros. O parâmetro de avaliação combinado de evento hemorrágico *major* (MBE) adjudicado ou hemorragia não *major* clinicamente relevante (CRNM) (em tratamento) foi notificado em 6 (3,4%) doentes no grupo do dabigatrano etexilato e em 3 (3,3%) doentes no grupo de tratamento padrão.

Foi realizado um estudo prospetivo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, de coorte prospetiva de segurança de braço único e de fase III (1160.108) para avaliar a segurança do dabigatrano etexilato para a prevenção de TEV recorrente em doentes pediátricos desde o nascimento até menos de 18 anos de idade. Os doentes que necessitaram de anticoagulação adicional devido à presença de um fator de risco clínico depois de completarem o tratamento inicial para o TEV confirmado (durante pelo menos 3 meses) ou depois de completarem o estudo DIVERSITY foram autorizados a ser incluídos no estudo. Os doentes elegíveis receberam doses ajustadas à idade e ao peso de uma formulação adequada

à idade (cápsulas, péletes revestidos ou solução oral) de dabigatrano etexilato até à resolução do fator de risco clínico, ou até um máximo de 12 meses. Os parâmetros de avaliação primários do estudo incluíram a recorrência de TEV, acontecimentos hemorrágicos *major* e *minor* e a mortalidade (global e relacionada com acontecimentos trombóticos ou tromboembólicos) aos 6 e 12 meses. Os acontecimentos de resultado foram adjudicados por um comité de adjudicação independente em ocultação.

Ao todo, foram admitidos 214 doentes no estudo; entre eles 162 doentes no grupo etário 1 (de 12 a menos de 18 anos de idade), 43 doentes no grupo etário 2 (de 2 a menos de 12 anos de idade) e 9 doentes no grupo etário 3 (do nascimento a menos de 2 anos de idade). Durante o período de tratamento, 3 doentes (1,4%) tiveram um TEV recorrente confirmado por adjudicação nos primeiros 12 meses após o início do tratamento. Foram notificados acontecimentos hemorrágicos confirmados por adjudicação durante o período de tratamento em 48 doentes (22,5%) nos primeiros 12 meses. A maioria dos acontecimentos hemorrágicos foram ligeiros. Em 3 doentes (1,4%), ocorreu um evento hemorrágico *major* confirmado por adjudicação nos primeiros 12 meses. Em 3 doentes (1,4%), foi notificada uma hemorragia CRNM confirmada por adjudicação nos primeiros 12 meses. Não ocorreram mortes durante o tratamento. Durante o período de tratamento, 3 doentes (1,4%) desenvolveram síndrome pós-trombótica (SPT) ou agravamento da SPT nos primeiros 12 meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o dabigatrano etexilato é rápida e completamente convertido em dabigatrano, que é a forma ativa no plasma. A clivagem do pró-fármaco dabigatrano etexilato por hidrólise catalisada por esterase no princípio ativo dabigatrano é a reação metabólica predominante. A biodisponibilidade absoluta do dabigatrano após a administração oral de dabigatrano etexilato foi de aproximadamente 6,5%. Após a administração oral de dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético do dabigatrano no plasma é caracterizado por um rápido aumento das concentrações plasmáticas, com a $C_{m\acute{a}x}$ alcançada 0,5 a 2,0 horas após a administração.

Absorção

Um estudo que avaliou a absorção pós-operatória do dabigatrano etexilato, 1-3 horas após a cirurgia, demonstrou uma absorção relativamente lenta quando comparada com voluntários saudáveis, apresentando um perfil de concentração plasmática-tempo mais uniforme, sem concentrações plasmáticas de pico elevadas. As concentrações plasmáticas de pico são atingidas 6 horas após a administração no período pós-operatório devido a fatores como a anestesia, a paresia GI e os efeitos cirúrgicos, independentemente da formulação oral do medicamento. Ficou demonstrado num estudo posterior que a absorção lenta e retardada está normalmente presente apenas no dia da cirurgia. Nos dias seguintes, a absorção do dabigatrano é rápida, com concentrações plasmáticas de picos atingidas 2 horas após a administração do medicamento.

A ingestão de alimentos não afeta a biodisponibilidade do dabigatrano etexilato, mas atrasa o tempo até as concentrações plasmáticas de pico em 2 horas.

A $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC foram proporcionais à dose.

A biodisponibilidade oral pode ser superior em 75% após uma dose única e em 37% no estado estacionário, comparativamente com a formulação de referência da cápsula, se os péletes forem ingeridos sem o invólucro da cápsula de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Por conseguinte, a integridade das cápsulas de HPMC deve ser sempre preservada na utilização clínica para evitar um aumento não intencional da biodisponibilidade do dabigatrano etexilato (ver secção 4.2).

Distribuição

Observou-se uma baixa ligação independente da concentração, do dabigatrano às proteínas

plasmáticas humanas (34%-35%). O volume de distribuição do dabigatrano de 60-70 l excedeu o volume de água corporal total, indicando uma distribuição tecidual moderada do dabigatrano.

Biotransformação

O metabolismo e a excreção do dabigatrano foram estudados após administração de uma dose única intravenosa de dabigatrano marcado radioativamente em indivíduos saudáveis do sexo masculino. Após uma dose intravenosa, a radioatividade derivada do dabigatrano foi eliminada principalmente na urina (85%). A excreção fecal representou 6 % da dose administrada. A recuperação da radioatividade total variou entre 88- 94 % da dose administrada até 168 horas após a administração. O dabigatrano é sujeito a conjugação, formando acilglucoronidos farmacologicamente ativos. Existem quatro isómeros de posição, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucoronido, cada um dos quais contribui menos de 10% do total de dabigatrano plasmático. Apenas foi possível detetar vestígios de outros metabolitos com métodos analíticos altamente sensíveis. O dabigatrano é eliminado primeiramente na forma inalterada na urina, a uma taxa de aproximadamente 100 ml/min correspondente à taxa de filtração glomerular.

Eliminação

As concentrações plasmáticas de dabigatrano apresentaram um declínio biexponencial com uma semivida terminal média de 11 horas em indivíduos idosos saudáveis. Após doses múltiplas, foi observada uma semivida terminal de cerca de 12-14 horas. A semivida foi independente da dose. A semivida é prolongada caso a função renal esteja comprometida, tal como apresentado na tabela 25.

Populações especiais

Insuficiência renal

Em estudos de fase I, a exposição (AUC) do dabigatrano após a administração oral de dabigatrano etexilato é aproximadamente 2,7 vezes superior em voluntários adultos com insuficiência renal moderada (ClCr entre 30 e 50 ml/min) do que nos voluntários sem insuficiência renal.

Num pequeno número de voluntários adultos com insuficiência renal grave (ClCr 10- 30 ml/min), a exposição (AUC) ao dabigatrano foi aproximadamente 6 vezes superior e a semivida aproximadamente 2 vezes mais longa do que a observada numa população sem insuficiência renal (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Tabela 25: Semivida do dabigatrano total em indivíduos saudáveis e indivíduos com função renal diminuída.

Taxa de filtração glomerular (ClCr) [ml/min]	gMédia (gCV %; intervalo) semivida [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)

Adicionalmente, a exposição ao dabigatrano (em vale e em pico) foi avaliada num estudo farmacocinético prospetivo, aberto, aleatorizado em doentes com compromisso renal grave (definido como depuração da creatinina [CrCl] 15-30 ml/min) que receberam dabigatrano etexilato 75 mg duas vezes ao dia. Este regime resultou numa média geométrica da concentração em vale de 155 ng/ml (gCV de 76,9 %), medida imediatamente antes da administração da dose seguinte e numa média

geométrica da concentração em pico de 202 ng/ml (gCV de 70,6 %) medida duas horas após a administração da última dose.

A depuração do dabigatrano por hemodiálise foi estudada em 7 doentes adultos com doença renal em fase terminal (ESRD) sem fibrilhação auricular. A diálise foi efetuada com um caudal de dialisado de 700 ml/min, duração de quatro horas e um caudal sanguíneo de 200 ml/min ou 350-390 ml/min. Isto resultou na remoção de 50% a 60%, respetivamente, das concentrações de dabigatrano. A quantidade de substância depurada por diálise é proporcional ao débito sanguíneo, até um débito de 300 ml/min. A atividade anticoagulante do dabigatrano diminuiu com a diminuição das concentrações plasmáticas e a relação PK/PD não foi afetada pelo procedimento.

A mediana da ClCr no RE-LY foi de 68,4 ml/min. Quase metade (45,8 %) dos doentes RE-LY tiveram uma ClCr > 50- < 80 ml/min. Os doentes com compromisso renal moderado (ClCr entre 30 e 50 ml/min) apresentaram, em média, concentrações plasmáticas de dabigatrano pré e pós-administração 2,29 vezes e 1,81 vezes superiores, respetivamente, quando comparados com doentes sem compromisso renal (ClCr ≥ 80 ml/min).

A mediana do ClCr no estudo RE-COVER foi de 100,4 ml/min. 21,7% dos doentes apresentaram compromisso renal ligeiro (ClCr >50- < 80 ml/min) e 4,5 % dos doentes apresentaram compromisso renal moderado (ClCr entre 30 e 50 ml/min). Os doentes com compromisso renal ligeiro e moderado apresentaram, no estado estacionário, uma média de concentrações plasmáticas de dabigatrano pré-administração 1,8 vezes e 3,6 vezes superior em comparação com os doentes com ClCr > 80 ml/min, respetivamente. Valores semelhantes para ClCr foram encontrados no RE-COVER II.

A mediana da ClCr nos estudos RE-MEDY e RE-SONATE foi de 99,0 ml/min e 99,7 ml/min, respetivamente. 22,9 % e 22,5 % dos doentes tinham uma ClCr > 50- < 80 ml/min, e 4,1 % e 4,8 % tinham um ClCr entre 30 e 50 ml/min nos estudos RE-MEDY e RE-SONATE.

Doentes idosos

Estudos farmacocinéticos específicos de fase I em idosos demonstraram um aumento de 40 a 60% na AUC e de mais de 25% na $C_{m\acute{a}x}$ em comparação com indivíduos jovens. O efeito da idade na exposição ao dabigatrano foi confirmado no estudo RE-LY com uma concentração de vale cerca de 31 % mais elevada para indivíduos com idade ≥ 75 anos e cerca de 22 % inferior nos indivíduos com idade < 65 anos em comparação com indivíduos entre 65 e 75 anos (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Não foram observadas alterações na exposição ao dabigatrano em 12 indivíduos adultos com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) quando comparados com 12 controlos (ver secções 4.2 e 4.4).

Peso corporal

As concentrações de vale de dabigatrano foram cerca de 20% mais baixas em doentes adultos com um peso corporal > 100 kg em comparação com 50-100 kg. A maioria (80,8%) dos indivíduos encontrava-se na categoria ≥ 50 kg e < 100 kg, não tendo sido detetada qualquer diferença clara (ver secções 4.2 e 4.4). Os dados clínicos disponíveis em doentes adultos com <50 kg são limitados.

Sexo

A exposição à substância ativa nos estudos de prevenção primária do TEV foi cerca de 40% a 50% superior nos doentes do sexo feminino e não é recomendado qualquer ajuste posológico. Nos doentes com fibrilhação auricular, as doentes do sexo feminino apresentaram, em média, concentrações de vale e pós-dose 30% mais elevadas. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

Origem étnica

Não foram observadas diferenças interétnicas clinicamente relevantes à farmacocinética e farmacodinâmica do dabigatrano entre os doentes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses relativamente.

População pediátrica

A administração oral de dabigatrano etexilato de acordo com o algoritmo de dosagem definido pelo protocolo resultou numa exposição dentro do intervalo observado em adultos com TVP/EP. Com base na análise agrupada dos dados farmacocinéticos dos estudos DIVERSITY e 1160.108, a média geométrica das exposições mínimas observadas foi de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml e 99,1 ng/ml em doentes pediátricos com TEV de 0 a <2 anos de idade, de 2 a <12 anos de idade e de 12 a <18 anos de idade, respetivamente.

Interações farmacocinéticas

Os estudos de interação *in vitro* não revelaram qualquer inibição ou indução das principais isoenzimas do citocromo P450. Este facto foi confirmado por estudos *in vivo* com voluntários saudáveis, que não revelaram qualquer interação entre este tratamento e as seguintes substâncias ativas: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interação com o transportador gp-P) e diclofenac (CYP2C9).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Os efeitos observados nos estudos de toxicidade de dose repetida deveram-se ao efeito farmacodinâmico exagerado do dabigatrano.

Foi observado um efeito na fertilidade feminina expresso numa diminuição das implantações e num aumento da perda pré-implantação a 70 mg/kg (5 vezes o nível de exposição plasmática em doentes). Em doses tóxicas para as mães (5 a 10 vezes o nível de exposição plasmática em doentes), em ratos e coelhos, observou-se uma diminuição do peso corporal e da viabilidade fetal, bem como um aumento nas variações fetais. No estudo pré e pós-natal, observou-se um aumento da mortalidade fetal em doses tóxicas para as progenitoras (uma dose correspondente a um nível de exposição plasmática 4 vezes superior ao observado em doentes).

Num estudo de toxicidade juvenil realizado em ratos Wistar Han, a mortalidade esteve associada a acontecimentos hemorrágicos com exposições semelhantes, nas quais se observaram hemorragias em animais adultos. Tanto em ratos adultos como em ratos jovens, considera-se que a mortalidade está relacionada com a atividade farmacológica exagerada do dabigatrano em associação com o esforço de forças mecânicas durante a dosagem e o manuseamento. Os dados do estudo de toxicidade juvenil não indicaram uma sensibilidade acrescida em termos de toxicidade, nem qualquer toxicidade específica dos animais juvenis.

Não foi encontrada evidência de potencial tumorigénico do dabigatrano em estudos toxicológicos crónicos em ratos e ratinhos, com doses máximas até 200 mg/kg.

O dabigatrano, a parte ativa do dabigatrano etexilato, é persistente no ambiente.

6. DADOS FARMACÊUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Conteúdo da cápsula

Ácido tartárico
Hidroxipropilcelulose
Talco
Hipromelose

Invólucro da cápsula

Índigo carmim (E132)
Cloreto de potássio
Carragenina
Dióxido de titânio (E171)
Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Blister:

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister

Blister em OPA-Alu-PVC/Alu contendo 30, 60 ou 180 cápsulas.

Blisters de dose unitária em OPA-Alu-PVC/Alu perfurados contendo 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ou 180 x 1 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPANHA

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1769/016
EU/1/23/1769/017
EU/1/23/1769/018
EU/1/23/1769/019
EU/1/23/1769/020
EU/1/23/1769/021
EU/1/23/1769/022
EU/1/23/1769/023

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 Fevereiro 2024

Data da última renovação:

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante responsável(veis) pela liberação do lote

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPAÑA

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS) atualizados**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deverá disponibilizar um material educacional para cada indicação terapêutica, destinado a todos os médicos que poderão prescrever/utilizar o Dabigatrano Etexilato Leon Farma. Este material educacional tem como objetivo aumentar o conhecimento sobre o potencial risco de hemorragia durante o tratamento com o Dabigatrano Etexilato Leon Farma e disponibilizar orientações sobre como gerir esse risco.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar o conteúdo e o formato do material educacional, juntamente com um plano de comunicação, com a autoridade nacional competente, antes da sua distribuição. O material educacional tem de estar disponível para distribuição abrangendo todas as indicações terapêuticas antes do lançamento no Estado Membro.

O material educacional médico deve conter:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guias de prescrição
- Cartões de alerta para o doente

- O Guia de Prescrição deve conter as seguintes mensagens de segurança importantes:
- Detalhes de populações com risco de hemorragia potencialmente aumentado
- Informação sobre os medicamentos que estão contraindicados ou que devem ser utilizados com precaução devido ao risco aumentado de hemorragia e/ou à exposição aumentada ao dabigatrano
- Contraindicação em doentes com próteses valvulares cardíacas que requeiram tratamento anticoagulante
- Tabelas de dosagem para as diferentes formas de dosagem (apenas para TEV pediátrico)
- Recomendações para medição da função renal
- Recomendações para redução de dose em populações de risco (apenas para indicações em adultos)
- Gestão de situações de sobredosagem
- A utilização de teste de coagulação e sua interpretação
- Todos os doentes/cuidadores devem receber um Cartão de alerta para o doente e serem esclarecidos sobre:
 - Sinais ou sintomas de hemorragia e quando procurar ajuda de um profissional de saúde.
 - Importância da adesão ao tratamento
 - Necessidade de ter sempre consigo o cartão de alerta do doente
 - A necessidade de informar os profissionais de saúde sobre todos os medicamentos que o doente está a tomar atualmente
 - A necessidade de informar os profissionais de saúde de que está a tomar Dabigatrano Etextilato Leon Farma se tiver de ser submetido a qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.
 - Necessidade de informar os profissionais de saúde de que estão a tomar Dabigatrano Etextilato Leon Farma, caso tenham de ser submetidos a qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.
- Instruções sobre como tomar o Dabigatrano Etextilato Leon Farma

O Titular da AIM deverá também disponibilizar um Cartão de alerta para o doente em cada embalagem do medicamento.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM PARA BLISTER**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 75 mg cápsulas

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 110 mg cápsulas

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 150 mg cápsulas

dabigatrano etxilato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 75 mg de dabigatrano etxilato (sob a forma de mesilato).

Cada cápsula contém 110 mg de dabigatrano etxilato (sob a forma de mesilato).

Cada cápsula contém 150 mg de dabigatrano etxilato (sob a forma de mesilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula dura

10 cápsulas

30 cápsulas

60 cápsulas

180 cápsulas

10 x 1 cápsulas

30 x 1 cápsulas

60 x 1 cápsulas

100 x 1 cápsulas

180 x 1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir a cápsula inteira, não mastigar nem partir.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Cartão de alerta do doente no interior.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPANHA

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cápsulas de 75 mg

EU/1/23/1769/001 10 cápsulas
EU/1/23/1769/002 10 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/23/1769/003 30 cápsulas
EU/1/23/1769/004 30 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/23/1769/005 60 cápsulas
EU/1/23/1769/006 60 x 1 cápsulas (dose unitária)

Cápsulas de 110 mg

EU/1/23/1769/007 10 cápsulas
EU/1/23/1769/008 10 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/23/1769/009 30 cápsulas
EU/1/23/1769/010 30 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/23/1769/011 60 cápsulas
EU/1/23/1769/012 60 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/23/1769/014 180 cápsulas
EU/1/23/1769/015 180 x 1 cápsulas (dose unitária)

Cápsulas de 150 mg

EU/1/23/1769/016 10 x 1 cápsulas (dose unitária)

EU/1/23/1769/017 30 cápsulas
EU/1/23/1769/018 30 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/23/1769/019 60 cápsulas
EU/1/23/1769/020 60 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 cápsulas (dose unitária)
EU/1/23/1769/022 180 cápsulas
EU/1/23/1769/023 180 x 1 cápsulas (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 75 mg

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 110 mg

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 75 mg cápsulas

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 110 mg cápsulas

Dabigatrano Etxilato Leon Farma 150 mg cápsulas

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPANHA

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Dabigatrano Etexilato Leon Farma 75 mg cápsulas dabigatrano etexilato

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informações importantes para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresente os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Dabigatrano etexilato Leon Farma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma
3. Como tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dabigatrano etexilato Leon Farma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é o Dabigatrano etexilato Leon Farma e para que é utilizado

Dabigatrano etexilato Leon Farma contém a substância ativa dabigatrano etexilato e pertence a um grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Actua através do bloqueio de uma substância no organismo que está envolvida na formação de coágulos sanguíneos.

Dabigatrano etexilato Leon Farma é utilizado em adultos para:

- prevenir a formação de coágulos sanguíneos nas veias após uma artroplastia total do joelho ou da anca

Dabigatrano etexilato Leon Farma é utilizado em crianças para:

- tratar coágulos sanguíneos e prevenir a recorrência dos mesmos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Não tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

- se tem alergia ao dabigatrano etexilato ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma função renal gravemente diminuída.
- se está atualmente com hemorragia.
- se tem uma doença num órgão do seu corpo que aumenta o risco de hemorragia grave (p. ex., úlcera gástrica, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente ao cérebro ou aos olhos).
- se tem tendência aumentada para sangrar. A qual pode ser inata (congénita), de causa desconhecida ou devida a outros medicamentos.
- se está a tomar medicamentos para prevenir a coagulação do sangue (p. ex., varfarina, rivaroxabano, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante, enquanto tiver uma linha venosa ou arterial e recebe heparina através dessa linha para a manter aberta ou enquanto o batimento do seu coração estiver a ser restaurado para o ritmo normal através de um procedimento chamado ablação por cateter da fibrilhação auricular.
- se tem a função hepática gravemente diminuída ou doença hepática que possa causar a morte.

- se está a tomar cetoconazol ou itraconazol oral, medicamentos para tratar infeções fúngicas.
- se está a tomar ciclosporina oral, um medicamento para prevenir a rejeição de órgãos após transplante.
- se está a tomar dronedarona, um medicamento utilizado para tratar o ritmo cardíaco irregular.
- se está a tomar um medicamento com a associação de glecaprevir e pibrentasvir, um medicamento antivírico utilizado para tratar a hepatite C
- se recebeu uma válvula cardíaca artificial, que requer a diluição permanente do sangue.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma. Poderá também necessitar de falar com seu médico durante o tratamento com este medicamento se apresentar sintomas ou se tiver de ser submetido a uma cirurgia.

Informe o seu médico se tem ou se já teve alguma condição médica ou doença, particularmente alguma das incluídas na lista seguinte:

- se tem risco aumentado de hemorragia, tal como:
 - se teve uma hemorragia recente.
 - se foi submetido a uma remoção cirúrgica de tecido (biopsia) no mês anterior.
 - se sofreu um traumatismo grave (p. ex., uma fratura óssea, traumatismo na cabeça ou qualquer ferida que tenha envolvido tratamento cirúrgico).
 - se tem uma inflamação do esófago ou do estômago.
 - se tem problemas de refluxo do suco gástrico para o esófago.
 - se está a receber medicamentos que possam aumentar o risco de hemorragia. Ver "Outros medicamentos e Dabigatrano etexilato Leon Farma" abaixo.
 - se está a tomar medicamentos anti-inflamatórios, tais como o diclofenac, o ibuprofeno e o piroxicam.
 - se tem uma infeção do coração (endocardite bacteriana).
 - se sabe que tem uma função renal diminuída, ou se sofre de desidratação (os sintomas incluem sensação de sede e urinar quantidades reduzidas de urina de cor escura (concentrada) /com espuma).
 - se tem mais de 75 anos.
 - se é um doente adulto e pesa 50 kg ou menos.
 - apenas se utilizado em crianças: se a criança tiver uma infeção na zona envolvente do cérebro ou no cérebro.
- se teve um ataque cardíaco ou se lhe foi diagnosticada qualquer condição que aumente o risco de vir a ter um ataque cardíaco.
- se tem uma doença hepática que esteja associada a alterações nas análises sanguíneas. Neste caso, a utilização deste medicamento não é recomendada.

Tome especial cuidado com Dabigatrano etexilato Leon Farma

- se precisar de ser operado(a):
neste caso, terá de interromper a toma de Dabigatrano etexilato Leon Farma durante a cirurgia e algum tempo após a cirurgia, devido ao aumento do risco de hemorragia. É muito importante que tome Dabigatrano etexilato Leon Farma antes e depois da cirurgia exatamente às horas que o seu médico indicou.
- se a cirurgia envolver um cateter ou uma injeção na sua coluna vertebral (p. ex.: para anestesia epidural ou espinhal ou redução da dor):
 - é muito importante que tome Dabigatrano etexilato Leon Farma antes e depois da cirurgia exatamente às horas que o seu médico lhe disse.

- informe imediatamente o seu médico se sentir as suas pernas dormentes ou fracas, ou tiver problemas de intestinos ou a bexiga, depois de passar o efeito da anestesia, pois é necessário um cuidado urgente.
- se cair ou se se lesionar durante o tratamento, especialmente se bater com a cabeça. Procure por cuidados médicos com urgência. Poderá precisar de ser avaliado por um médico, pois pode estar em risco acrescido de hemorragia.
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolipídica (uma doença do sistema imunitário que causa um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado.

Outros medicamentos e Dabigatrano etexilato Leon Farma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. **Em particular, antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma, deve informar o seu médico se estiver a tomar um dos medicamentos listados abaixo:**

- Medicamentos para reduzir a coagulação sanguínea (p. ex., varfarina, fenprocoumon, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabano, ácido acetilsalicílico)
- Medicamentos para tratar infeções fúngicas (p. ex., cetoconazol, itraconazol), exceto se forem aplicados para aplicação na pele.
- Medicamentos para tratar os batimentos cardíacos anormais (p. ex., amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo). Se está a tomar medicamentos contendo amiodarona, quinidina ou verapamilo, o seu médico poderá dizer-lhe para utilizar uma dose reduzida de Dabigatrano etexilato Leon Farma, dependendo da condição para a qual lhe foi prescrito. Ver também secção 3.
- Medicamentos para prevenir a rejeição de órgãos após transplante (p. ex., tacrolímus, ciclosporina)
- Um medicamento com a associação de glecaprevir e pibrentasvir (um medicamento antivírico utilizado para tratar a hepatite C)
- Medicamentos anti-inflamatórios e para alívio da dor (p. ex., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e diclofenac)
- Hipericão, um medicamento à base de plantas para a depressão
- Medicamentos antidepressivos designados inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e norepinefrina
- Rifampicina ou claritromicina (dois antibióticos)
- Medicamentos antivirais para a SIDA (p. ex., ritonavir)
- Alguns medicamentos para tratar a epilepsia (p. ex., carbamazepina e fenitoína)

Gravidez e amamentação

Os efeitos do Dabigatrano etexilato Leon Farma na gravidez e no feto não são conhecidos. Se está grávida, não deve tomar este medicamento, a menos que o seu médico lhe diga que é seguro. Se é uma mulher em idade fértil, deve evitar engravidar durante o tratamento com Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Dabigatrano etexilato Leon Farma não tem efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

As cápsulas de dabigatrano etexilato Leon Farma podem ser utilizadas em adultos e crianças com idade igual ou superior a 8 anos que consigam engolir as cápsulas inteiras. Existem outras formas de dosagem adequadas à idade para o tratamento de crianças com menos de 8 anos:

- Outras formas farmacêuticas podem ser mais apropriadas para administração a esta população, tais como péletes revestidos que podem ser utilizados em crianças com idade inferior a 12 anos, logo que a criança seja capaz de engolir alimentos moles.
- Outras formas farmacêuticas, tais como pó e solvente para solução oral, só devem ser utilizadas em crianças com menos de 1 ano de idade.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma como recomendado para as seguintes condições:

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após artroplastia total do joelho ou da anca

A dose recomendada é de **220 mg uma vez ao dia** (correspondendo a 2 cápsulas de 110 mg).

Se tem a **função renal diminuída** em mais de metade ou se tem **75 anos de idade ou mais**, a dose recomendada é de **150 mg uma vez ao dia** (correspondendo a 2 cápsulas de 75 mg).

Se está a tomar medicamentos contendo **amiodarona, quinidina ou verapamilo**, a dose recomendada é de **150 mg uma vez ao dia** (correspondendo a 2 cápsulas de 75 mg).

Se está a tomar **medicamentos contendo verapamilo e a sua função renal está diminuída** em mais de metade, deve ser tratado com uma dose reduzida de **75 mg** de Dabigatrano etexilato Leon Farma porque o seu risco de hemorragia pode estar aumentado.

Em ambos os tipos de cirurgia, o tratamento não deve ser iniciado se ocorrer hemorragia no local da cirurgia. Se o tratamento não for iniciado até do dia seguinte à cirurgia, deve iniciar o mesmo com uma dose de 2 cápsulas uma vez ao dia.

Após a artroplastia total do joelho

Deve iniciar o tratamento com Dabigatrano etexilato Leon Farma 1-4 horas após o final da cirurgia, tomando uma única cápsula. Posteriormente, deve tomar duas cápsulas uma vez ao dia, até perfazer um total de 10 dias.

Após a artroplastia total da anca

Deve iniciar o tratamento com Dabigatrano etexilato Leon Farma 1-4 horas após o final da cirurgia, tomando uma única cápsula. Posteriormente, deve tomar duas cápsulas uma vez ao dia, até perfazer um total de 28-35 dias.

Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

Dabigatrano etexilato Leon Farma deve ser tomado duas vezes ao dia, uma dose de manhã e uma dose à noite, aproximadamente à mesma hora todos os dias. O intervalo de dosagem deve corresponder ser o mais possível a 12 horas.

A dose recomendada depende do peso e da idade. O seu médico determinará a dose correta. O seu médico poderá ajustar a dose à medida que o tratamento for progredindo. Continue a tomar todos os outros medicamentos, a menos que o seu médico o instrua a parar a toma de qualquer um dos seus medicamentos.

A tabela 1 apresenta a dose única e a dose diária total de Dabigatrano etexilato Leon Farma em miligramas (mg). As doses dependem do peso em quilogramas (kg) e da idade em anos do doente.

Tabela 1: Tabela de dosagem para o Dabigatrano etexilato Leon Farma cápsulas.

Combinações de peso/idade		Dose única em mg	Dose diária total em mg
Peso em kg	Idade em anos		
11 a menos de 13 kg	8 a menos de 9 anos	75	150
13 a menos de 16 kg	8 a menos de 11 anos	110	220
16 a menos de 21 kg	8 a menos de 14 anos	110	220
21 a menos de 26 kg	8 a menos de 16 anos	150	300
26 a menos de 31 kg	8 a menos de 18 anos	150	300
31 a menos de 41 kg	8 a menos de 18 anos	185	370
41 a menos de 51 kg	8 a menos de 18 anos	220	440
51 a menos de 61 kg	8 a menos de 18 anos	260	520
61 a menos de 71 kg	8 a menos de 18 anos	300	600
71 a menos de 81 kg	8 a menos de 18 anos	300	600
81 kg ou mais	10 a menos de 18 anos	300	600

Doses únicas que requerem combinações de mais de uma cápsula:

300 mg: duas cápsulas de 150 mg ou

quatro cápsulas de 75 mg

260 mg: uma cápsula de 110 mg e outra de 150 mg ou

uma cápsula de 110 mg e duas cápsulas de 75 mg

220 mg: na forma de duas cápsulas de 110 mg

185 mg: na forma de uma cápsula de 75 mg e outra de 110 mg

150 mg: na forma de uma cápsula de 150 mg ou

duas cápsulas de 75 mg

Como tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Dabigatrano etexilato Leon Farma pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água, para assegurar a deglutição. Não partia, não mastigue ou esvazie o conteúdo das cápsulas, uma vez que tal pode aumentar o risco de hemorragia.

Mudança de tratamento anticoagulante

Não altere o seu tratamento anticoagulante sem orientação específica do seu médico.

Se tomar mais Dabigatrano etexilato Leon Farma do que deveria

Tomar este medicamento em excesso aumenta o risco de hemorragia. Contacte o seu médico imediatamente se tiver tomado demasiadas cápsulas. Estão disponíveis opções de tratamento específicas.

Caso se tenha esquecido de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após artroplastia total do joelho ou da anca

Continue com as restantes doses diárias de Dabigatrano etexilato Leon Farma à mesma hora do dia seguinte.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

Uma dose esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas antes da hora de toma da próxima dose.

Se faltarem menos de 6 horas até à hora de toma da próxima dose, a dose anterior esquecida não deve ser tomada.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar..

Se parar de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Tome Dabigatrano etexilato Leon Farma exatamente como lhe foi prescrito. Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico, pois o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo pode ser maior se parar o tratamento demasiado cedo. Contacte o seu médico se tiver sensação de indigestão depois de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Dabigatrano etexilato Leon Farma afeta a coagulação do sangue, pelo que a maioria dos efeitos indesejáveis está associada a sinais como nódoas negras ou hemorragias. Podem ocorrer hemorragias muito graves ou graves, as quais representam os efeitos indesejáveis mais graves e, independentemente da localização, podem resultar em incapacidade, risco de vida ou morte. Em alguns casos, estas hemorragias podem não ser evidentes.

Se tiver alguma hemorragia que não pare naturalmente, ou se tiver sinais de hemorragia excessiva (fraqueza invulgar, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça ou inchaço inexplicado), contacte imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir mantê-lo sob vigilância apertada ou mudar o seu medicamento.

Se tiver uma reação alérgica grave que cause dificuldade em respirar ou tonturas, contacte imediatamente o seu médico.

Os efeitos indesejáveis possíveis estão listados em baixo, agrupados pela probabilidade de ocorrerem.

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após artroplastia total do joelho ou da anca

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância presente nos glóbulos vermelhos)
- Resultados testes laboratoriais da função hepática alterados

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer a partir do nariz, para o interior do estômago ou intestino, a partir do pénis/vagina ou trato urinário (incluindo sangue na urina, o que a deixa com uma cor rosa ou

vermelha), a partir das veias hemorroidárias, do reto, debaixo da pele, numa articulação, de ou após uma ferida ou após uma cirurgia

- Formação de hematoma ou nódoa negra que ocorra depois da cirurgia
- Sangue detetado nas fezes numa análise laboratorial
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue
- Diminuição da proporção de glóbulos sanguíneos
- Reação alérgica
- Vômitos
- Fezes líquidas ou moles frequentes
- Sentir-se enjoado
- Secreção pela ferida (saída de líquido da ferida cirúrgica)
- Aumento das enzimas hepáticas
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, causado por problemas do fígado ou sangue

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer no cérebro, no local da incisão cirúrgica, no local de entrada de uma injeção ou no local de entrada de um cateter numa veia
- Saída de sangue do local de entrada do cateter para uma veia
- Tossir sangue ou expectoração com sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue após uma cirurgia
- Reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas
- Reação alérgica grave que causa inchaço da face ou garganta
- Erupção na pele manifestada por inchaço de cor vermelha escura, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Comichão
- Úlcera no estômago ou no intestino (incluindo úlcera no esófago)
- Inflamação do esófago e do estômago
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Dores abdominal ou de estômago
- Indigestão
- Dificuldade em engolir
- Saída de líquido pela ferida
- Saída de líquido pela ferida depois da cirurgia

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Dificuldade em respirar ou pieira
- Redução do número ou mesmo ausência de glóbulos brancos (que ajudam a combater as infeções)
- Queda de cabelo

Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Erupção na pele, manifestada por inchaço de cor vermelho-escura, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Formação de hematoma
- Hemorragia nasal
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Vômitos

- Sentir-se enjoado
- Fezes líquidas ou moles frequentes
- Indigestão
- Queda de cabelo
- Aumento das enzimas hepáticas

Pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Redução do número de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infecção)
- A hemorragia pode ocorrer para o interior do estômago ou intestino, a partir do cérebro, do reto, do pênis/vagina ou trato urinário (incluindo sangue na urina que deixa a urina com uma cor rosa ou vermelha) ou debaixo da pele
- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância contida nos glóbulos vermelhos)
- Diminuição da proporção de glóbulos sanguíneos
- Comichão
- Tossir sangue ou expectoração com sangue
- Dor abdominal ou do estômago
- Inflamação do esôfago e do estômago
- Reação alérgica
- Dificuldade em engolir
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, causado por problemas do fígado ou sangue

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Falta de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infecção)
- Reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas
- Reação alérgica grave que causa inchaço da face ou garganta
- Dificuldade em respirar ou pieira
- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer para o interior de uma articulação ou a partir de uma lesão, de uma incisão cirúrgica ou do local de entrada de uma injeção ou do local de entrada de um cateter numa veia
- A hemorragia pode ocorrer a partir das veias hemorroidárias
- Úlcera no estômago ou intestino (incluindo úlcera no esôfago)
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

Comunicação de efeitos secundários

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).* Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar o Dabigatrano etexilato Leon Farma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blister após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Blister: Não conservar acima de 30° C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dabigatrano etexilato Leon Farma

- A substância ativa é o dabigatrano. Cada cápsula contém 75 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).
- Os outros componentes são o ácido tartárico, a hidroxipropilcelulose, o talco e a hipromelose.
- O invólucro da cápsula contém cloreto de potássio, carragenina, dióxido de titânio (E171) e hipromelose.

Qual o aspeto de Dabigatrano etexilato Leon Farma e conteúdo da embalagem

As cápsulas de dabigatrano etexilato Leon Farma 75 mg (aproximadamente 18 mm) têm uma cabeça opaca branca e um corpo opaco branco, preenchidas com granulado amarelo-claro a amarelado.

Dabigatrano etexilato Leon Farma está disponível em embalagens contendo 10, 30 ou 60 cápsulas em blisters de alumínio-alumínio.

Dabigatrano etexilato Leon Farma está disponível em conjuntos de 10 x 1, 30 x 1 ou 60 x 1 cápsulas em blisters de alumínio perfurados de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPANHA

Fabricante

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPANHA

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxemburgo/Luxemburgo

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

República Checa

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Países Baixos

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Dinamarca

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Alemanha

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Espanha

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

França

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hungria

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Irlanda

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Itália

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Letónia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Países Baixos

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Noruega

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polónia

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Roménia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Eslovénia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

República Eslovaca

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finlândia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Reino Unido (Irlanda do Norte)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Este folheto foi revisto pela última vez em Fevereiro 2024

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o doente

Dabigatrano Etexilato Leon Farma 110 mg cápsulas dabigatrano etexilato

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informações importantes para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresente os mesmo sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Dabigatrano etexilato Leon Farma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma
3. Como tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dabigatrano etexilato Leon Farma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é o Dabigatrano etexilato Leon Farma e para que é utilizado

Dabigatrano etexilato Leon Farma contém a substância ativa dabigatrano etexilato e pertence a um grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Actua através do bloqueio de uma substância no organismo que está envolvida na formação de coágulos sanguíneos.

Dabigatrano etexilato Leon Farma é utilizado em adultos para:

- prevenir a formação de coágulos sanguíneos nas veias após uma artroplastia total do joelho ou da anca.
- prevenir coágulos sanguíneos no cérebro (AVC) e noutros vasos sanguíneos do corpo se tiver uma forma de ritmo cardíaco irregular, chamada fibrilhação auricular não valvular, e pelo menos, um fator de risco adicional..
- tratar os coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões e prevenir a recorrência de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões.

O Dabigatrano etexilato Leon Farma é utilizado em crianças para:

- tratar coágulos sanguíneos e prevenir a recorrência dos mesmos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Não tome Dabigatrano etexilato Leon Farma

- se tem alergia ao dabigatrano etexilato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma função renal gravemente diminuída.
- se está atualmente com hemorragia.

- se tem uma doença num órgão do seu corpo que aumenta o risco de hemorragia grave (p. ex., úlcera gástrica, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente ao cérebro ou aos olhos).
- se tem tendência aumentada para sangrar. A qual pode ser inata (congénita), de causa desconhecida ou devida a outros medicamentos.
- se está a tomar medicamentos para prevenir a coagulação do sangue (p. ex., varfarina, rivaroxabano, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante, enquanto tiver uma linha venosa ou arterial e recebe heparina através dessa linha para a manter aberta ou enquanto o batimento do seu coração estiver a ser restaurado para o ritmo normal através de um procedimento chamado ablação por cateter da fibrilhação auricular.
- se tem a função hepática gravemente diminuída ou doença hepática que possa causar a morte.
- se está a tomar cetoconazol ou itraconazol oral, medicamentos para tratar infeções fúngicas.
- se está a tomar ciclosporina oral, um medicamento para prevenir a rejeição de órgãos após transplante.
- se está a tomar dronedarona, um medicamento utilizado para tratar o ritmo cardíaco irregular.
- se está a tomar um medicamento com a associação de glecaprevir e pibrentasvir, um medicamento antivírico utilizado para tratar a hepatite C.
- se recebeu uma válvula cardíaca artificial, que requer a diluição permanente do sangue.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma. Poderá também necessitar de falar com seu médico durante o tratamento com este medicamento se apresentar sintomas ou se tiver de ser submetido a uma cirurgia.

Informe o seu médico se tem ou se já teve alguma condição médica ou doença, particularmente alguma das incluídas na lista seguinte:

- se tem risco aumentado de hemorragia, como p. ex.:
 - se teve uma hemorragia recente.
 - se foi submetido a uma remoção cirúrgica de tecido (biopsia) no mês anterior.
 - se sofreu um traumatismo grave (p. ex., uma fratura óssea, traumatismo na cabeça ou qualquer ferida que tenha envolvido tratamento cirúrgico).
 - se tem uma inflamação do esófago ou do estômago.
 - se tem problemas de refluxo do suco gástrico para o esófago.
 - se está a receber medicamentos que possam aumentar o risco de hemorragia. Ver "Outros medicamentos e Dabigatrano etexilato Leon Farma" abaixo.
 - se está a tomar medicamentos anti-inflamatórios, tais como o diclofenac, o ibuprofeno e o piroxicam.
 - se tem uma infeção do coração (endocardite bacteriana).
 - se sabe que tem uma função renal diminuída, ou se sofre de desidratação (os sintomas incluem sensação de sede e urinar quantidades reduzidas de urina de cor escura (concentrada) /com espuma).
 - se tem mais de 75 anos.
 - se é um doente adulto e pesa 50 kg ou menos.
 - apenas se utilizado em crianças: se a criança tiver uma infeção na zona envolvente do cérebro ou no cérebro.
- se teve um ataque cardíaco ou se lhe foi diagnosticada qualquer condição que aumente o risco de vir a ter um ataque cardíaco.
- se tem uma doença hepática que esteja associada a alterações nas análises sanguíneas. Neste caso, a utilização deste medicamento não é recomendada.

Tome especial cuidado com Dabigatrano etexilato Leon Farma

- se precisar de ser operado(a):
neste caso, terá de interromper a toma de Dabigatrano etexilato Leon Farma durante a cirurgia e algum tempo após a cirurgia, devido ao aumento do risco de hemorragia. É muito importante que tome Dabigatrano etexilato Leon Farma antes e depois da cirurgia exatamente às horas que o seu médico indicou.
- se a cirurgia envolver um cateter ou uma injeção na sua coluna vertebral (p. ex.: para anestesia epidural ou espinhal ou redução da dor):
 - é muito importante que tome Dabigatrano etexilato Leon Farma antes e depois da cirurgia exatamente às horas que o seu médico lhe disse.
 - informe imediatamente o seu médico se sentir as suas pernas dormentes ou fracas, ou tiver problemas de intestinos ou a bexiga, depois de passar o efeito da anestesia, pois é necessário um cuidado urgente.
- se cair ou se se lesionar durante o tratamento, especialmente se bater com a cabeça. Procure por cuidados médicos com urgência. Poderá precisar de ser avaliado por um médico, pois pode estar em risco acrescido de hemorragia.
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolípídica (uma doença do sistema imunitário que causa um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado.

Outros medicamentos e Dabigatrano etexilato Leon Farma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. **Em particular, antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma, deve informar o seu médico se estiver a tomar um dos medicamentos listados abaixo:**

- Medicamentos para reduzir a coagulação sanguínea (p. ex., varfarina, fenprocoumon, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabano, ácido acetilsalicílico)
- Medicamentos para tratar infeções fúngicas (p. ex., cetoconazol, itraconazol), exceto se forem aplicados para aplicação na pele.
- Medicamentos para tratar os batimentos cardíacos anormais (p. ex., amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo). Se está a tomar medicamentos contendo amiodarona, quinidina ou verapamilo, o seu médico poderá dizer-lhe para utilizar uma dose reduzida de Dabigatrano etexilato Leon Farma, dependendo da condição para a qual lhe foi prescrito. Ver também secção 3.
- Medicamentos para prevenir a rejeição de órgãos após transplante (p. ex., tacrolímus, ciclosporina)
- Um medicamento com a associação de glecaprevir e pibrentasvir (um medicamento antivírico utilizado para tratar a hepatite C)
- Medicamentos anti-inflamatórios e para alívio da dor (p. ex., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e diclofenac)
- Hipericão, um medicamento à base de plantas para a depressão
- Medicamentos antidepressivos designados inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e norepinefrina
- Rifampicina ou claritromicina (dois antibióticos)
- Medicamentos antivirais para a SIDA (p. ex., ritonavir)
- Alguns medicamentos para tratar a epilepsia (p. ex., carbamazepina e fenitoína)

Gravidez e amamentação

Os efeitos do Dabigatrano etexilato Leon Farma na gravidez e no feto não são conhecidos. Se está grávida, não deve tomar este medicamento, a menos que o seu médico lhe diga que é seguro. Se é uma mulher em idade fértil, deve evitar engravidar durante o tratamento com Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Dabigatrano etexilato Leon Farma não tem efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

As cápsulas de dabigatrano etexilato Leon Farma podem ser utilizadas em adultos e crianças com idade igual ou superior a 8 anos que consigam engolir as cápsulas inteiras. Existem outras formas de dosagem adequadas à idade para o tratamento de crianças com menos de 8 anos:

- Outras formas farmacêuticas podem ser mais apropriadas para administração a esta população, tais como péletes revestidos que podem ser utilizados em crianças com idade inferior a 12 anos, logo que a criança seja capaz de engolir alimentos moles.
- Outras formas farmacêuticas, tais como pó e solvente para solução oral, só devem ser utilizadas em crianças com menos de 1 ano de idade.

Tome sempre este medicamento exatamente como o seu médico lhe disse. Consulte o seu médico se não tiver a certeza.

Tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma como recomendado para as seguintes condições:

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após artroplastia total do joelho ou da anca

A dose recomendada é de **220 mg uma vez ao dia** (correspondendo a 2 cápsulas de 110 mg).

Se tem a **função renal diminuída** em mais de metade ou se tem **75 anos de idade ou mais**, a dose recomendada é de **150 mg uma vez ao dia** (correspondendo a 2 cápsulas de 75 mg).

Se está a tomar medicamentos contendo **amiodarona, quinidina ou verapamilo**, a dose recomendada é de **150 mg uma vez ao dia** (correspondendo a 2 cápsulas de 75 mg).

Se está a tomar **medicamentos contendo verapamilo e a sua função renal está diminuída** em mais de metade, deve ser tratado com uma dose reduzida de **75 mg** de Dabigatrano etexilato Leon Farma porque o seu risco de hemorragia pode estar aumentado.

Em ambos os tipos de cirurgia, o tratamento não deve ser iniciado se ocorrer hemorragia no local da cirurgia. Se o tratamento não for iniciado até do dia seguinte à cirurgia, deve iniciar o mesmo com uma dose de 2 cápsulas uma vez ao dia.

Após a artroplastia total do joelho

Deve iniciar o tratamento com Dabigatrano etexilato Leon Farma 1-4 horas após o final da cirurgia, tomando uma única cápsula. Posteriormente, deve tomar duas cápsulas uma vez ao dia, até perfazer um total de 10 dias.

Após a artroplastia total da anca

Deve iniciar o tratamento com Dabigatrano etexilato Leon Farma 1-4 horas após o final da cirurgia, tomando uma única cápsula. Posteriormente, deve tomar duas cápsulas uma vez ao dia, até perfazer um total de 28-35 dias.

Prevenção da obstrução dos vasos sanguíneos do cérebro ou do corpo pela formação de coágulos sanguíneos que surgem após batimentos cardíacos irregulares e tratamento de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões, incluindo a prevenção da recorrência de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões

A dose recomendada é de 300 mg, tomando **uma cápsula de 150 mg duas vezes ao dia**.

Se tiver **80 anos de idade ou mais**, a dose recomendada é de 220 mg, tomando **uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia**.

Se está a tomar **medicamentos contendo verapamilo**, deve ser tratado com uma dose reduzida de 220 mg de Dabigatrano etexilato Leon Farma de 220 mg, tomando **uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia**, porque o seu risco de hemorragia pode estar aumentado.

Se tem um **risco de hemorragia potencialmente mais elevado**, o seu médico pode decidir prescrever uma dose de 220 mg, tomando **uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia**.

Pode continuar a tomar este medicamento se o batimento do seu coração tiver de ser restaurado para o seu ritmo normal através de um procedimento chamado cardioversão. Tome Dabigatrano etexilato Leon Farma como indicado pelo seu médico.

Se tiver sido utilizado um dispositivo médico (stent) no interior de um vaso sanguíneo para o manter aberto num procedimento chamado intervenção coronária percutânea com colocação de stent, pode ser tratado com Dabigatrano etexilato Leon Farma depois de o seu médico ter decidido que se atingiu o controlo normal da coagulação do sangue. Tome Dabigatrano etexilato Leon Farma como indicado pelo seu médico.

Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

Dabigatrano etexilato Leon Farma deve ser tomado duas vezes ao dia, uma dose de manhã e uma dose à noite, aproximadamente à mesma hora todos os dias. O intervalo de dosagem deve corresponder ser o mais possível a 12 horas.

A dose recomendada depende do peso e da idade. O seu médico determinará a dose correta. O seu médico poderá ajustar a dose à medida que o tratamento for progredindo. Continue a tomar todos os outros medicamentos, a menos que o seu médico o instrua a parar a toma de qualquer um dos seus medicamentos.

A tabela 1 apresenta a dose única e a dose diária total de Dabigatrano etexilato Leon Farma em miligramas (mg). As doses dependem do peso em quilogramas (kg) e da idade em anos do doente.

Tabela 1: Tabela de dosagem para o Dabigatrano etexilato Leon Farma cápsulas.

Combinações de peso/idade		Dose única em mg	Dose diária total em mg
Peso em kg	Idade em anos		
11 a menos de 13 kg	8 a menos de 9 anos	75	150
13 a menos de 16 kg	8 a menos de 11 anos	110	220
16 a menos de 21 kg	8 a menos de 14 anos	110	220
21 a menos de 26 kg	8 a menos de 16 anos	150	300
26 a menos de 31 kg	8 a menos de 18 anos	150	300
31 a menos de 41 kg	8 a menos de 18 anos	185	370
41 a menos de 51 kg	8 a menos de 18 anos	220	440
51 a menos de 61 kg	8 a menos de 18 anos	260	520
61 a menos de 71 kg	8 a menos de 18 anos	300	600
71 a menos de 81 kg	8 a menos de 18 anos	300	600
81 kg ou mais	10 a menos de 18 anos	300	600

Doses únicas que requerem combinações de mais de uma cápsula:

300 mg: duas cápsulas de 150 mg ou
quatro cápsulas de 75 mg

260 mg: uma cápsula de 110 mg e outra de 150 mg ou
uma cápsula de 110 mg e duas cápsulas de 75 mg

220 mg: na forma de duas cápsulas de 110 mg

185 mg: na forma de uma cápsula de 75 mg e outra de 110 mg

150 mg: na forma de uma cápsula de 150 mg ou
duas cápsulas de 75 mg

Como tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Dabigatrano etexilato Leon Farma pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água, para assegurar a deglutição. Não partia, não mastigue ou esvazie o conteúdo das cápsulas, uma vez que tal pode aumentar o risco de hemorragia.

Mudança de tratamento anticoagulante

Não altere o seu tratamento anticoagulante sem orientação específica do seu médico.

Se tomar mais Dabigatrano etexilato Leon Farma do que deveria

Tomar este medicamento em excesso aumenta o risco de hemorragia. Contacte o seu médico imediatamente se tiver tomado demasiadas cápsulas. Estão disponíveis opções de tratamento específicas.

Caso se tenha esquecido de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após artroplastia total do joelho ou da anca

Continue com as restantes doses diárias de Dabigatrano etexilato Leon Farma à mesma hora do dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Utilização em adultos: Prevenção da obstrução dos vasos sanguíneos do cérebro ou do corpo pela formação de coágulos sanguíneos que surgem após batimentos cardíacos irregulares e tratamento de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões, incluindo a prevenção da recorrência de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões

Utilização em crianças: Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos
Uma dose que tenha sido esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas antes da hora de toma da próxima dose.

Se faltarem menos de 6 horas até à hora de toma da próxima dose, a dose anterior esquecida não deve ser tomada.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Tome Dabigatrano etexilato Leon Farma exatamente como lhe foi prescrito. Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico, pois o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo pode ser maior se parar o tratamento demasiado cedo. Contacte o seu médico se tiver sensação de indigestão depois de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Dabigatrano etexilato Leon Farma afeta a coagulação do sangue, pelo que a maioria dos efeitos indesejáveis está associada a sinais como nódoas negras ou hemorragias. Podem ocorrer hemorragias muito graves ou graves, as quais representam os efeitos indesejáveis mais graves e, independentemente da localização, podem resultar em incapacidade, risco de vida ou morte. Em alguns casos, estas hemorragias podem não ser evidentes.

Se tiver alguma hemorragia que não pare naturalmente, ou se tiver sinais de hemorragia excessiva (fraqueza invulgar, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça ou inchaço inexplicado), contacte imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir mantê-lo sob vigilância apertada ou mudar o seu medicamento.

Se tiver uma reação alérgica grave que cause dificuldade em respirar ou tonturas, contacte imediatamente o seu médico.

Os efeitos indesejáveis possíveis estão listados em baixo, agrupados pela probabilidade de ocorrerem.

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após artroplastia total do joelho ou da anca

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância presente nos glóbulos vermelhos)
- Resultados testes laboratoriais da função hepática alterados

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer a partir do nariz, para o interior do estômago ou intestino, a partir do pénis/vagina ou trato urinário (incluindo sangue na urina, o que a deixa com uma cor rosa ou vermelha), a partir das veias hemorroidárias, do reto, debaixo da pele, numa articulação, de ou após uma ferida ou após uma cirurgia
- Formação de hematoma ou nódoa negra que ocorra depois da cirurgia
- Sangue detetado nas fezes numa análise laboratorial
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue
- Diminuição da proporção de glóbulos sanguíneos

- Reação alérgica
- Vômitos
- Fezes líquidas ou moles frequentes
- Sentir-se enjoado
- Secreção pela ferida (saída de líquido da ferida cirúrgica)
- Aumento das enzimas hepáticas
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, causado por problemas do fígado ou sangue

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer no cérebro, no local da incisão cirúrgica, no local de entrada de uma injeção ou no local de entrada de um cateter numa veia
- Saída de sangue do local de entrada do cateter para uma veia
- Tossir sangue ou expetoração com sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue após uma cirurgia
- Reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas
- Reação alérgica grave que causa inchaço da face ou garganta
- Erupção na pele manifestada por inchaço de cor vermelho-escuro, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Comichão
- Úlcera no estômago ou no intestino (incluindo úlcera no esófago)
- Inflamação do esófago e do estômago
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Dores abdominal ou de estômago
- Indigestão
- Dificuldade em engolir
- Saída de líquido pela ferida
- Saída de líquido pela ferida depois da cirurgia

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Dificuldade em respirar ou pieira
- Redução do número ou mesmo ausência de glóbulos brancos (que ajudam a combater as infeções)
- Queda de cabelo

Prevenção da obstrução dos vasos sanguíneos do cérebro ou do corpo pela formação de coágulos sanguíneos que surgem após batimentos cardíacos irregulares

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer a partir do nariz, para o interior do estômago ou intestino, a partir do pênis/vagina ou trato urinário (incluindo sangue na urina, o que a deixa com uma cor rosa ou vermelha) ou debaixo da pele
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue
- Dor abdominal ou do estômago
- Indigestão
- Fezes líquidas ou moles frequente
- Sentir-se enjoado

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer a partir das veias hemorroidárias, do reto ou no cérebro.
- Formação de hematomas

- Tossir sangue ou expectoração com sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância presente nos glóbulos vermelhos)
- Reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Comichão
- Úlcera no estômago ou no intestino (incluindo úlcera no esófago)
- Inflamação do esófago e do estômago
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Vômitos
- Dificuldade em engolir
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer numa articulação, no local da incisão cirúrgica, a partir de uma ferida, no local de entrada de uma injeção ou no local de entrada de um cateter numa veia
- Reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas
- Reação alérgica grave que causa inchaço da face ou da garganta
- Erupção na pele manifestada por inchaço de cor vermelha escura, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Diminuição da proporção de glóbulos sanguíneos.
- Aumento das enzimas hepáticas
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, causado por problemas no fígado ou sangue

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Dificuldade em respirar ou pieira
- Redução do número ou mesmo falta de glóbulos brancos (que ajudam a combater as infeções)
- Queda de cabelo

Num ensaio clínico, a taxa de ataques cardíacos com o Dabigatrano etexilato Leon Farma foi numericamente superior á taxa com a varfarina. A ocorrência global foi baixa.

Tratamento de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões, incluindo a prevenção da recorrência de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e/ou dos pulmões

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Erupção na pele, manifestada por inchaço de cor vermelho-escura, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Formação de hematoma
- Hemorragia nasal
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Vômitos
- Sentir-se enjoado
- Fezes líquidas ou moles frequentes
- Indigestão
- Queda de cabelo
- Aumento das enzimas hepáticas

Pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Redução do número de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infecção)
- A hemorragia pode ocorrer para o interior do estômago ou intestino, a partir do cérebro, do reto, do pênis/vagina ou trato urinário (incluindo sangue na urina que deixa a urina com uma cor rosa ou vermelha) ou debaixo da pele
- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância contida nos glóbulos vermelhos)
- Diminuição da proporção de glóbulos sanguíneos
- Comichão
- Tossir sangue ou expectoração com sangue
- Dor abdominal ou do estômago
- Inflamação do esôfago e do estômago
- Reação alérgica
- Dificuldade em engolir
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, causado por problemas do fígado ou sangue

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Falta de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infecção)
- Reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas
- Reação alérgica grave que causa inchaço da face ou garganta
- Dificuldade em respirar ou pieira
- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer para o interior de uma articulação ou a partir de uma lesão, de uma incisão cirúrgica ou do local de entrada de uma injeção ou do local de entrada de um cateter numa veia
- A hemorragia pode ocorrer a partir das veias hemorroidárias
- Úlcera no estômago ou intestino (incluindo úlcera no esôfago)
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

Comunicação de efeitos secundários

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).* Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar o Dabigatran etexilato Leon Farma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blister após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Blister: Não conservar acima de 30° C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dabigatrano etexilato Leon Farma

- A substância ativa é o dabigatrano. Cada cápsula contém 110 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).
- Os outros componentes são o ácido tartárico, a hidroxipropilcelulose, o talco e a hipromelose.
- O invólucro da cápsula contém índigo carmim (E132), cloreto de potássio, carragenina, dióxido de titânio (E171) e hipromelose.

Qual o aspeto de Dabigatrano etexilato Leon Farma e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Dabigatrano etexilato Leon Farma 110 mg (aproximadamente 19 mm) têm uma cabeça opaca azul-clara e um corpo opaco azul-claro, preenchidas com péletes esbranquiçados a amarelados.

Dabigatrano etexilato Leon Farma está disponível em embalagens contendo 10, 30, 60 ou 180 cápsulas em blisters de alumínio-alumínio.

Dabigatrano etexilato Leon Farma está disponível em conjuntos de 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ou 180 x 1 cápsulas em blisters de alumínio perfurados de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPANHA

Fabricante

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPANHA

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxemburgo/Luxemburgo

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

República Checa

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Países Baixos

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Dinamarca

Medical Valley Invest AB

Malta

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +46 40 122131

Alemanha

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Espanha

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

França

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hungria

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Irlanda

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

Itália

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Letónia

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Países Baixos

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

Noruega

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polónia

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Roménia

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Eslovénia

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

República Eslovaca

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finlândia

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

Reino Unido (Irlanda do Norte)

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Este folheto foi revisto pela última vez em Fevereiro 2024

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o doente

Dabigatrano Etexilato Leon Farma 150 mg cápsulas dabigatrano etexilato

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informações importantes para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresente os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Dabigatrano etexilato Leon Farma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma
3. Como tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dabigatrano etexilato Leon Farma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é o Dabigatrano etexilato Leon Farma e para que é utilizado

Dabigatrano etexilato Leon Farma contém a substância ativa dabigatrano etexilato e pertence a um grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Actua através do bloqueio de uma substância no organismo que está envolvida na formação de coágulos sanguíneos.

Dabigatrano etexilato Leon Farma é utilizado em adultos para:

- prevenir a formação de coágulos sanguíneos nas veias após uma artroplastia total do joelho ou da anca.
- prevenir coágulos sanguíneos no cérebro (AVC) e noutros vasos sanguíneos do corpo se tiver uma forma de ritmo cardíaco irregular, chamada fibrilhação auricular não valvular, e pelo menos, um fator de risco adicional..
- tratar os coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões e prevenir a recorrência de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões.

O Dabigatrano etexilato Leon Farma é utilizado em crianças para:

- tratar coágulos sanguíneos e prevenir a recorrência dos mesmos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Não tome Dabigatrano etexilato Leon Farma

- se tem alergia ao dabigatrano etexilato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma função renal gravemente diminuída.

- se está atualmente com hemorragia.
- se tem uma doença num órgão do seu corpo que aumenta o risco de hemorragia grave (p. ex., úlcera gástrica, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente ao cérebro ou aos olhos).
- se tem tendência aumentada para sangrar. A qual pode ser inata (congénita), de causa desconhecida ou devida a outros medicamentos.
- se está a tomar medicamentos para prevenir a coagulação do sangue (p. ex., varfarina, rivaroxabano, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante, enquanto tiver uma linha venosa ou arterial e recebe heparina através dessa linha para a manter aberta ou enquanto o batimento do seu coração estiver a ser restaurado para o ritmo normal através de um procedimento chamado ablação por cateter da fibrilhação auricular.
- se tem a função hepática gravemente diminuída ou doença hepática que possa causar a morte.
- se está a tomar cetoconazol ou itraconazol oral, medicamentos para tratar infeções fúngicas.
- se está a tomar ciclosporina oral, um medicamento para prevenir a rejeição de órgãos após transplante.
- se está a tomar dronedarona, um medicamento utilizado para tratar o ritmo cardíaco irregular.
- se está a tomar um medicamento com a associação de glecaprevir e pibrentasvir, um medicamento antivírico utilizado para tratar a hepatite C.
- se recebeu uma válvula cardíaca artificial, que requer a diluição permanente do sangue.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma. Poderá também necessitar de falar com seu médico durante o tratamento com este medicamento se apresentar sintomas ou se tiver de ser submetido a uma cirurgia.

Informe o seu médico se tem ou se já teve alguma condição médica ou doença, particularmente alguma das incluídas na lista seguinte:

- se tem risco aumentado de hemorragia, como p. ex.:
 - se teve uma hemorragia recente.
 - se foi submetido a uma remoção cirúrgica de tecido (biopsia) no mês anterior.
 - se sofreu um traumatismo grave (p. ex., uma fratura óssea, traumatismo na cabeça ou qualquer ferida que tenha envolvido tratamento cirúrgico).
 - se tem uma inflamação do esófago ou do estômago.
 - se tem problemas de refluxo do suco gástrico para o esófago.
 - se está a receber medicamentos que possam aumentar o risco de hemorragia. Ver "Outros medicamentos e Dabigatrano etexilato Leon Farma" abaixo.
 - se está a tomar medicamentos anti-inflamatórios, tais como o diclofenac, o ibuprofeno e o piroxicam.
 - se tem uma infeção do coração (endocardite bacteriana).
 - se sabe que tem uma função renal diminuída, ou se sofre de desidratação (os sintomas incluem sensação de sede e urinar quantidades reduzidas de urina de cor escura (concentrada) /com espuma).
 - se tem mais de 75 anos.
 - se é um doente adulto e pesa 50 kg ou menos.
 - apenas se utilizado em crianças: se a criança tiver uma infeção na zona envolvente do cérebro ou no cérebro.
- se teve um ataque cardíaco ou se lhe foi diagnosticada qualquer condição que aumente o risco de vir a ter um ataque cardíaco.
- se tem uma doença hepática que esteja associada a alterações nas análises sanguíneas. Neste caso, a utilização deste medicamento não é recomendada.

Tome especial cuidado com Dabigatrano etexilato Leon Farma

- se precisar de ser operado(a):
neste caso, terá de interromper a toma de Dabigatrano etexilato Leon Farma durante a cirurgia e algum tempo após a cirurgia, devido ao aumento do risco de hemorragia. É muito importante que tome Dabigatrano etexilato Leon Farma antes e depois da cirurgia exatamente às horas que o seu médico indicou.
- se a cirurgia envolver um cateter ou uma injeção na sua coluna vertebral (p. ex.: para anestesia epidural ou espinhal ou redução da dor):
 - é muito importante que tome Dabigatrano etexilato Leon Farma antes e depois da cirurgia exatamente às horas que o seu médico lhe disse.
 - informe imediatamente o seu médico se sentir as suas pernas dormentes ou fracas, ou tiver problemas de intestinos ou a bexiga, depois de passar o efeito da anestesia, pois é necessário um cuidado urgente.
- se cair ou se se lesionar durante o tratamento, especialmente se bater com a cabeça. Procure por cuidados médicos com urgência. Poderá precisar de ser avaliado por um médico, pois pode estar em risco acrescido de hemorragia.
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolipídica (uma doença do sistema imunitário que causa um aumento do risco de coágulos sanguíneos), informe o seu médico, que decidirá se o tratamento necessita de ser alterado.

Outros medicamentos e Dabigatrano etexilato Leon Farma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. **Em particular, antes de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma, deve informar o seu médico se estiver a tomar um dos medicamentos listados abaixo:**

- Medicamentos para reduzir a coagulação sanguínea (p. ex., varfarina, fenprocoumon, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabano, ácido acetilsalicílico)
- Medicamentos para tratar infeções fúngicas (p. ex., cetoconazol, itraconazol), exceto se forem aplicados para aplicação na pele.
- Medicamentos para tratar os batimentos cardíacos anormais (p. ex., amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo). Se está a tomar medicamentos contendo amiodarona, quinidina ou verapamilo, o seu médico poderá dizer-lhe para utilizar uma dose reduzida de Dabigatrano etexilato Leon Farma, dependendo da condição para a qual lhe foi prescrito. Ver também secção 3.
- Medicamentos para prevenir a rejeição de órgãos após transplante (p. ex., tacrolímus, ciclosporina)
- Um medicamento com a associação de glecaprevir e pibrentasvir (um medicamento antivírico utilizado para tratar a hepatite C)
- Medicamentos anti-inflamatórios e para alívio da dor (p. ex., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e diclofenac)
- Hipericão, um medicamento à base de plantas para a depressão
- Medicamentos antidepressivos designados inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e norepinefrina
- Rifampicina ou claritromicina (dois antibióticos)
- Medicamentos antivirais para a SIDA (p. ex., ritonavir)
- Alguns medicamentos para tratar a epilepsia (p. ex., carbamazepina e fenitoína)

Gravidez e amamentação

Os efeitos do Dabigatrano etexilato Leon Farma na gravidez e no feto não são conhecidos. Se está grávida, não deve tomar este medicamento, a menos que o seu médico lhe diga que é seguro. Se é uma mulher em idade fértil, deve evitar engravidar durante o tratamento com Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Dabigatrano etexilato Leon Farma não tem efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

As cápsulas de dabigatrano etexilato Leon Farma podem ser utilizadas em adultos e crianças com idade igual ou superior a 8 anos que consigam engolir as cápsulas inteiras. Existem outras formas de dosagem adequadas à idade para o tratamento de crianças com menos de 8 anos:

- Outras formas farmacêuticas podem ser mais apropriadas para administração a esta população, tais como péletes revestidos que podem ser utilizados em crianças com idade inferior a 12 anos, logo que a criança seja capaz de engolir alimentos moles.
- Outras formas farmacêuticas, tais como pó e solvente para solução oral, só devem ser utilizadas em crianças com menos de 1 ano de idade.

Tome sempre este medicamento exatamente como o seu médico lhe disse. Consulte o seu médico se não tiver a certeza.

Tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma como recomendado para as seguintes condições:

Prevenção da obstrução dos vasos sanguíneos do cérebro ou do corpo pela formação de coágulos sanguíneos que surgem após batimentos cardíacos irregulares e tratamento de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões, incluindo a prevenção da recorrência de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões

A dose recomendada é de 300 mg, tomando **uma cápsula de 150 mg duas vezes ao dia**.

Se tiver **80 anos de idade ou mais**, a dose recomendada é de 220 mg, tomando **uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia**.

Se está a tomar **medicamentos contendo verapamilo**, deve ser tratado com uma dose reduzida de 220 mg de Dabigatrano etexilato Leon Farma de 220 mg, tomando **uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia**, porque o seu risco de hemorragia pode estar aumentado.

Se tem um **risco de hemorragia potencialmente mais elevado**, o seu médico pode decidir prescrever uma dose de 220 mg, tomando **uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia**.

Pode continuar a tomar este medicamento se o batimento do seu coração tiver de ser restaurado para o seu ritmo normal através de um procedimento chamado cardioversão. Tome Dabigatrano etexilato Leon Farma como indicado pelo seu médico.

Se tiver sido utilizado um dispositivo médico (stent) no interior de um vaso sanguíneo para o manter aberto num procedimento chamado intervenção coronária percutânea com colocação de stent, pode ser tratado com Dabigatrano etexilato Leon Farma depois de o seu médico ter decidido que se atingiu

o controlo normal da coagulação do sangue. Tome Dabigatrano etexilato Leon Farma como indicado pelo seu médico.

Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

Dabigatrano etexilato Leon Farma deve ser tomado duas vezes ao dia, uma dose de manhã e uma dose à noite, aproximadamente à mesma hora todos os dias. O intervalo de dosagem deve corresponder ser o mais possível a 12 horas.

A dose recomendada depende do peso e da idade. O seu médico determinará a dose correta. O seu médico poderá ajustar a dose à medida que o tratamento for progredindo. Continue a tomar todos os outros medicamentos, a menos que o seu médico o instrua a parar a toma de qualquer um dos seus medicamentos.

A tabela 1 apresenta a dose única e a dose diária total de Dabigatrano etexilato Leon Farma em miligramas (mg). As doses dependem do peso em quilogramas (kg) e da idade em anos do doente.

Tabela 1: Tabela de dosagem para o Dabigatrano etexilato Leon Farma cápsulas.

Combinações de peso/idade		Dose única em mg	Dose diária total em mg
Peso em kg	Idade em anos		
11 a menos de 13 kg	8 a menos de 9 anos	75	150
13 a menos de 16 kg	8 a menos de 11 anos	110	220
16 a menos de 21 kg	8 a menos de 14 anos	110	220
21 a menos de 26 kg	8 a menos de 16 anos	150	300
26 a menos de 31 kg	8 a menos de 18 anos	150	300
31 a menos de 41 kg	8 a menos de 18 anos	185	370
41 a menos de 51 kg	8 a menos de 18 anos	220	440
51 a menos de 61 kg	8 a menos de 18 anos	260	520
61 a menos de 71 kg	8 a menos de 18 anos	300	600
71 a menos de 81 kg	8 a menos de 18 anos	300	600
81 kg ou mais	10 a menos de 18 anos	300	600

Doses únicas que requerem combinações de mais de uma cápsula:

300 mg: duas cápsulas de 150 mg ou
quatro cápsulas de 75 mg

260 mg: uma cápsula de 110 mg e outra de 150 mg ou
uma cápsula de 110 mg e duas cápsulas de 75 mg

220 mg: na forma de duas cápsulas de 110 mg

185 mg: na forma de uma cápsula de 75 mg e outra de 110 mg

150 mg: na forma de uma cápsula de 150 mg ou
duas cápsulas de 75 mg

Como tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Dabigatrano etexilato Leon Farma pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água, para assegurar a deglutição. Não partia, não mastigue ou esvazie o conteúdo das cápsulas, uma vez que tal pode aumentar o risco de hemorragia.

Mudança de tratamento anticoagulante

Não altere o seu tratamento anticoagulante sem orientação específica do seu médico.

Se tomar mais Dabigatrano etexilato Leon Farma do que deveria

Tomar este medicamento em excesso aumenta o risco de hemorragia. Contacte o seu médico imediatamente se tiver tomado demasiadas cápsulas. Estão disponíveis opções de tratamento específicas.

Caso se tenha esquecido de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Uma dose que tenha sido esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas antes da hora de toma da próxima dose.

Se faltarem menos de 6 horas até à hora de toma da próxima dose, a dose anterior esquecida não deve ser tomada.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma

Tome Dabigatrano etexilato Leon Farma exatamente como lhe foi prescrito. Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico, pois o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo pode ser maior se parar o tratamento demasiado cedo. Contacte o seu médico se tiver sensação de indigestão depois de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Dabigatrano etexilato Leon Farma afeta a coagulação do sangue, pelo que a maioria dos efeitos indesejáveis está associada a sinais como nódoas negras ou hemorragias. Podem ocorrer hemorragias muito graves ou graves, as quais representam os efeitos indesejáveis mais graves e, independentemente da localização, podem resultar em incapacidade, risco de vida ou morte. Em alguns casos, estas hemorragias podem não ser evidentes.

Se tiver alguma hemorragia que não pare naturalmente, ou se tiver sinais de hemorragia excessiva (fraqueza invulgar, cansaço, palidez, tonturas, dores de cabeça ou inchaço inexplicado), contacte imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir mantê-lo sob vigilância apertada ou mudar o seu medicamento.

Se tiver uma reação alérgica grave que cause dificuldade em respirar ou tonturas, contacte imediatamente o seu médico.

Os efeitos indesejáveis possíveis estão listados em baixo, agrupados pela probabilidade de ocorrerem.

Prevenção da obstrução dos vasos sanguíneos do cérebro ou do corpo pela formação de coágulos sanguíneos que surgem após batimentos cardíacos irregulares

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer a partir do nariz, para o interior do estômago ou intestino, a partir do pénis/vagina ou trato urinário (incluindo sangue na urina, o que a deixa com uma cor rosa ou vermelha) ou debaixo da pele
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue
- Dor abdominal ou do estômago
- Indigestão
- Fezes líquidas ou moles frequente
- Sentir-se enjoado

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer a partir das veias hemorroidárias, do reto ou no cérebro.
- Formação de hematomas
- Tossir sangue ou expectoração com sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância presente nos glóbulos vermelhos)
- Reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Comichão
- Úlcera no estômago ou no intestino (incluindo úlcera no esófago)
- Inflamação do esófago e do estômago
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Vômitos
- Dificuldade em engolir
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer numa articulação, no local da incisão cirúrgica, a partir de uma ferida, no local de entrada de uma injeção ou no local de entrada de um cateter numa veia
- Reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas
- Reação alérgica grave que causa inchaço da face ou da garganta
- Erupção na pele manifestada por inchaço de cor vermelho-escuro, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Diminuição da proporção de glóbulos sanguíneos.
- Aumento das enzimas hepáticas
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, causado por problemas no fígado ou sangue

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Dificuldade em respirar ou pieira
- Redução do número ou mesmo falta de glóbulos brancos (que ajudam a combater as infeções)
- Queda de cabelo

Num ensaio clínico, a taxa de ataques cardíacos com o Dabigatrano etexilato Leon Farma foi numericamente superior á taxa com a varfarina. A ocorrência global foi baixa.

Tratamento de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões, incluindo a prevenção da recorrência de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e/ou dos pulmões

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Erupção na pele, manifestada por inchaço de cor vermelho-escuro, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Formação de hematoma
- Hemorragia nasal
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Vômitos

- Sentir-se enjoado
- Fezes líquidas ou moles frequentes
- Indigestão
- Queda de cabelo
- Aumento das enzimas hepáticas

Pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas):

- Redução do número de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infecção)
- A hemorragia pode ocorrer para o interior do estômago ou intestino, a partir do cérebro, do reto, do pênis/vagina ou trato urinário (incluindo sangue na urina que deixa a urina com uma cor rosa ou vermelha) ou debaixo da pele
- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância contida nos glóbulos vermelhos)
- Diminuição da proporção de glóbulos sanguíneos
- Comichão
- Tossir sangue ou expectoração com sangue
- Dor abdominal ou do estômago
- Inflamação do esôfago e do estômago
- Reação alérgica
- Dificuldade em engolir
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, causado por problemas do fígado ou sangue

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Falta de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infecção)
- Reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas
- Reação alérgica grave que causa inchaço da face ou garganta
- Dificuldade em respirar ou pieira
- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer para o interior de uma articulação ou a partir de uma lesão, de uma incisão cirúrgica ou do local de entrada de uma injeção ou do local de entrada de um cateter numa veia
- A hemorragia pode ocorrer a partir das veias hemorroidárias
- Úlcera no estômago ou intestino (incluindo úlcera no esôfago)
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

Comunicação de efeitos secundários

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).* Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Ao comunicar efeitos secundários, pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar o Dabigatrano etexilato Leon Farma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blister após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Blister: Não conservar acima de 30° C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dabigatrano etexilato Leon Farma

- A substância ativa é o dabigatrano. Cada cápsula contém 150 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).
- Os outros ingredientes são o ácido tartárico, a hidroxipropilcelulose, o talco e a hipromelose.
- O invólucro da cápsula contém índigo carmim (E132), cloreto de potássio, carragenina, dióxido de titânio (E171) e hipromelose.

Qual o aspeto de Dabigatrano etexilato Leon Farma e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Dabigatrano etexilato Leon Farma 150 mg (aproximadamente 22 mm) têm uma cabeça opaca azul-clara e um corpo opaco branco, preenchidas com péletes esbranquiçados a amarelados.

Dabigatrano etexilato Leon Farma está disponível em embalagens contendo 30, 60 ou 180 cápsulas em blisters de alumínio-alumínio.

Dabigatrano etexilato Leon Farma está disponível em conjuntos de 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ou 180 x 1 cápsulas em blisters de alumínio perfurados de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPANHALaboratorios León Farma S.A

Fabricante

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPANHA

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxemburgo/Luxemburgo

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

República Checa

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Dinamarca

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Alemanha

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Espanha

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

França

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hungria

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Irlanda

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Itália

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Letónia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Países Baixos

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Países Baixos

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Noruega

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polónia

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Roménia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Eslovénia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

República Eslovaca

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finlândia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Reino Unido (Irlanda do Norte)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Este folheto foi revisto pela última vez em Fevereiro 2024

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

CARTÃO DE ALERTA PARA O DOENTE

Dabigatrano etexilato Leon Farma 75 mg cápsulas

Dabigatrano etexilato Leon Farma 110 mg cápsulas

Dabigatrano etexilato Leon Farma 150 mg cápsulas

- Este cartão deve estar sempre consigo/com o cuidador
- Certifique-se que utiliza a versão mais recente

Caro Doente/Cuidador de um doente pediátrico,

O seu médico/médico do seu filho iniciou o tratamento com Dabigatrano etexilato Leon Farma. Para possa utilizar o Dabigatrano etexilato Leon Farma com segurança, por favor, tenha em consideração a informação importante contida no folheto informativo.

Como este cartão de alerta para o doente contém informação importante sobre o seu tratamento/tratamento do seu filho, este cartão deve estar sempre consigo/com o seu filho para informar os profissionais de saúde de que está/o seu filho está a tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma.

Dabigatrano Etexilato Leon Farma Informação para os Doentes/Cuidadores de doentes pediátricos

Sobre o seu tratamento/tratamento do seu filho

- Dabigatrano etexilato Leon Farma torna o sangue mais fluido. É utilizado para tratar coágulos sanguíneos existentes ou para prevenir a formação de coágulos sanguíneos perigosos.
- Siga as instruções do seu médico/médico do seu filho enquanto estiver a tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma. Nunca omita uma dose nem pare de tomar de Dabigatrano etexilato Leon Farma sem falar com o seu médico/médico do seu filho.
- Informe o seu médico/médico do seu filho sobre todos os medicamentos que esteja/o seu filho esteja a tomar.
- Informe o seu médico/ médico do seu filho sobre a toma de Dabigatrano etexilato Leon Farma antes de qualquer cirurgia/procedimento invasivo.
- As cápsulas de Dabigatrano etexilato Leon Farma podem ser tomadas com ou sem alimentos. A cápsula deve ser engolida inteira com um copo de água. Não deve partir nem mastigar a cápsula nem devem esvaziar o conteúdo da cápsula.

Quando procurar aconselhamento médico

- A toma Dabigatrano etexilato Leon Farma pode aumentar o risco de hemorragia. Fale com o seu médico/médico do seu filho imediatamente se tiver/o seu filho tiver sinais e sintomas de hemorragia, tais como inchaço, desconforto, dor ou dor de cabeça invulgar, tonturas, palidez, fraqueza, formação invulgar de nódoas negras, hemorragia nasal, sangramento das gengivas, cortes com sangramento anormalmente longo, fluxo menstrual anormal ou sangramento vaginal, sangue na urina, que pode apresentar coloração rosa ou acastanhada, fezes vermelhas/pretas, expetoração com sangue, vómitos com sangue ou material semelhante a café moído.
- Em caso de queda ou lesão, especialmente se bater com a cabeça, procure urgentemente aconselhamento médico.
- Não pare de tomar Dabigatrano etexilato Leon Farma sem falar com o seu médico/médico do seu filho se sentir azia, náuseas, vómitos, desconforto no estômago, inchaço ou dor a região abdominal superior.

Dabigatrano etexilato Leon Farma Informação para os Profissionais de Saúde

- Dabigatrano etexilato Leon Farma é um anticoagulante oral (inibidor direto da trombina).
- Poderá ser necessário interromper a toma de Dabigatrano etexilato Leon Farma antes de uma cirurgia ou outros procedimentos invasivos

- Em caso de acontecimentos hemorrágicos major, Dabigatrano etexilato Leon Farma deve ser imediatamente interrompido.
- O agente específico de reversão (idarucizumab) encontra-se disponível para doentes adultos. A eficácia e segurança do agente específico de reversão idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Para detalhes e mais aconselhamento para antagonizar o efeito anticoagulante de Dabigatrano etexilato Leon Farma, consulte o Resumo das Características do Medicamento de Dabigatrano etexilato Leon Farma e do idarucizumab.
- Dabigatrano etexilato Leon Farma é eliminado sobretudo pelo rim; deve ser mantida uma diurese adequada. O Dabigatrano etexilato Leon Farma é dialisável.

Por favor, preencha esta secção ou peça ao seu médico/médico do seu filho que o faça.

Informação do doente

Nome do Doente

Data de nascimento

Indicação para anticoagulação

Dose de Dabigatrano etexilato Leon Farma