

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém mesilato de dabigatrano etexilato equivalente a 75 mg de dabigatrano etexilato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula (cápsula).

Cápsula de tamanho “2” (aprox. 18 x 6 mm), com uma cabeça branca opaca com a impressão “MD” e corpo branco opaco com a impressão “75” a tinta preta, contendo uma mistura de péletes de cor branca a amarelo claro e um granulado de cor amarelo claro.

## 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 de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos, desde o momento em que a criança é capaz de engolir alimentos até menos de 18 anos de idade.

Para as formas de dosagem apropriadas à idade, ver secção 4.2.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Dabigatrano etexilato Accord cápsulas pode ser utilizado em adultos e doentes pediátricos com 8 anos de idade ou mais que consigam engolir as cápsulas inteiras. Outras formas farmacêuticas podem ser mais adequadas para administração a esta população, tais como grânulos revestidos, os quais podem ser utilizados em crianças com menos de 12 anos assim que a criança consiga engolir alimentos moles.

Ao mudar de formulação, poderá ser necessário alterar a dose prescrita. A dose indicada na tabela da posologia da formulação em questão deve ser prescrita com base no peso e na idade da criança.

#### **Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica**

As doses recomendadas de dabigatrano etexilato e a duração do tratamento para a prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica encontram-se na tabela 1.

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

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

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

Em ambas as cirurgias, se a hemóstase não estiver assegurada, o início do tratamento deve ser adiado. No caso do tratamento não ser iniciado no dia da cirurgia, o mesmo deverá iniciar-se com 2 cápsulas uma vez ao dia.

#### Avaliação da função renal antes e durante o tratamento com dabigatranato etexilato

Em todos os doentes e especialmente nos idosos (> 75 anos), dado que o compromisso renal pode ser frequente nesta faixa etária:

- A função renal deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (ClCr) antes do início do tratamento com dabigatranato etexilato, de modo a excluir os doentes com compromisso renal grave (ou seja, ClCr < 30 ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).
- A função renal deve igualmente ser avaliada quando se suspeitar de um declínio 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 que se continue com as restantes doses diárias de dabigatranato etexilato à mesma hora do dia seguinte.

Não deve ser tomada uma dose a dobrar para compensar uma dose individual que tenha sido omitida.

#### Descontinuação de dabigatranato 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, como dispepsia (ver secção 4.8).

### Substituição

De dabigatrano etexilato por anticoagulantes administrados por via parentérica:  
Recomenda-se um tempo de espera de 24 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 tratamento com dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0-2 horas antes da hora em que seria administrada a próxima dose da terapêutica que está a ser substituída, ou na altura em que esta terapêutica é suspensa, nos casos de tratamento contínuo (p. ex.: heparina não fracionada (HNF) administrada por via intravenosa) (ver secção 4.5).

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

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

É recomendada uma redução da dose em doentes com compromisso renal moderado (ClCr 30-50 ml/min) (ver tabela 1 acima e secções 4.4 e 5.1).

#### *Utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores fracos a moderados da glicoproteína-P (gp-P), tais como amiodarona, quinidina ou verapamilo*

A dose deverá ser reduzida tal como indicado na tabela 1 (ver também as secções 4.4 e 4.5). Neste caso, dabigatrano etexilato deve ser tomado ao mesmo tempo que estes medicamentos.

Nos doentes com compromisso renal moderado e concomitantemente tratados 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, é recomendada uma redução da dose (ver tabela 1 acima e secções 4.4 e 5.1).

#### *Peso*

A experiência clínica com a posologia recomendada em doentes com peso corporal < 50 kg ou > 110 kg é muito limitada. Considerando os dados clínicos e farmacocinéticos disponíveis, não é necessário proceder a ajustes posológicos (ver secção 5.2), no entanto, é recomendada uma monitorização clínica rigorosa (ver secção 4.4).

#### *Sexo*

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

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

### Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos

Para o tratamento de TEV em doentes pediátricos, o tratamento deve ser iniciado após 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 corresponder o mais possível a 12 horas.

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

Não é possível fazer qualquer recomendação posológica para combinações de peso e idade não indicadas na tabela da posologia.

**Tabela 2: Doses única e total diárias de dabigatrano etexilato em miligramas (mg) por peso em quilogramas (kg) e em função da 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 kg	8 a < 9 anos	75	150
13 a < 16 kg	8 a < 11 anos	110	220
16 a < 21 kg	8 a < 14 anos	110	220
21 a < 26 kg	8 a < 16 anos	150	300
26 a < 31 kg	8 a < 18 anos	150	300
31 a < 41 kg	8 a < 18 anos	185	370
41 a < 51 kg	8 a < 18 anos	220	440
51 a < 61 kg	8 a < 18 anos	260	520
61 a < 71 kg	8 a < 18 anos	300	600
71 a < 81 kg	8 a < 18 anos	300	600
> 81 kg	10 a < 18 anos	300	600

Doses únicas que requerem a combinação 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 mais uma cápsula de 150 mg ou uma cápsula de 110 mg mais duas cápsulas de 75 mg
- 220 mg: duas cápsulas de 110 mg
- 185 mg: uma cápsula de 75 mg mais uma cápsula de 110 mg
- 150 mg: 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, deve calcular-se a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando a fórmula de Schwartz (verificar com o laboratório local qual o método utilizado para a avaliação da creatinina).

O tratamento com dabigatrano etexilato é contraindicado em doentes pediátricos com uma TFGe < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver secção 4.3).

Os doentes com uma TFGe ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 exista suspeita de que a função renal possa diminuir ou deteriorar-se (por exemplo, hipovolemia, desidratação e com determinados medicamentos concomitantes, etc.).

#### Duração de utilização

A duração do tratamento deve ser determinada individualmente com base na avaliação benefício-risco.

### Omissão de dose

Uma dose de dabigatrano etexilato que tenha sido esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas antes da hora da próxima dose. Após esse período, a dose esquecida deve ser omitida.

Nunca 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 e respetivos cuidadores devem ser instruídos a 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 um tempo de espera de 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 tratamento com dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0-2 horas antes da hora em que seria administrada a próxima dose da terapêutica que está a ser substituída, ou na altura em que esta terapêutica é suspensa, nos casos 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.

De AVK pelo dabigatrano etexilato:

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

### Modo de administração

Este medicamento é para administração por via oral.

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

Os doentes devem ser advertidos a não abrir a cápsula, devido ao risco aumentado de hemorragia (ver secções 5.2 e 6.6).

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) em doentes adultos
- TFGe < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em doentes pediátricos
- Hemorragia ativa clinicamente significativa
- Lesões ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo para hemorragia *major*. Estas podem incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula,

cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou confirmação de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais *major*

- Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, p. ex.: heparina não fracionada (HNF), heparina 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 tratamento de associação com dose fixa de glecaprevir + pibrentasvir (ver secção 4.5)
- Próteses valvulares cardíacas que requeram 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, tais como o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico (AAS) ou anti-inflamatórios não esteroídes (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 de hemorragia.

**Tabela 3: Fatores que podem aumentar o risco de hemorragia**

	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"> <li>• Compromisso renal moderado em doentes adultos (ClCr 30-50 ml/min)</li> <li>• Inibidores fortes da gp-P (ver secções 4.3 e 4.5)</li> <li>• Administração concomitante de inibidores fracos a moderados da gp-P (tais como amiodarona, verapamilo, quinidina e ticagrelor, ver secção 4.5)</li> </ul> <p><u>Minor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixo peso corporal (&lt; 50 kg) em doentes adultos</li> </ul>
Interações farmacodinâmicas (ver secção 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAS e outros inibidores da agregação plaquetária, tais como o clopidogrel</li> <li>• AINE</li> <li>• ISRS ou ISRSN</li> <li>• Outros medicamentos que possam alterar a hemóstase</li> </ul>
Doenças/intervenções com particular risco hemorrágico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações da coagulação congénitas ou adquiridas</li> <li>• Trombocitopenia ou alterações funcionais das plaquetas</li> <li>• Biopsia recente, traumatismo grave</li> <li>• Endocardite bacteriana</li> <li>• Esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico</li> </ul>

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 uma gestão das complicações hemorrágicas, ver também secção 4.9.

#### Avaliação benefício-risco

A presença de lesões, condições, procedimentos e/ou tratamento farmacológico (tais como AINE, antiplaquetários, ISRS ou ISRSN, ver secção 4.5), que aumentem significativamente o risco de hemorragia *major*, requer uma avaliação cuidadosa do benefício-risco. Dabigatrano etexilato só deve ser administrado se os benefícios forem superiores 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 os benefícios esperados forem superiores aos riscos de hemorragia.

### *Monitorização clínica rigorosa*

É recomendada uma monitorização clínica rigorosa durante todo o período de tratamento, procurando sinais de hemorragia ou anemia, especialmente se houver uma combinação de fatores de risco (ver tabela 3 acima). É preciso ter um cuidado especial quando o dabigatrano etexilato for administrado concomitantemente com verapamilo, amiodarona, quinidina ou claritromicina (inibidores da gp-P) e, particularmente, nos acontecimentos hemorrágicos, em especial nos doentes com função renal diminuída (ver secção 4.5).

É recomendada uma monitorização clínica rigorosa dos doentes tratados concomitantemente com AINE, procurando sinais de hemorragia (ver secção 4.5).

### *Descontinuação de dabigatrano etexilato*

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

Se ocorrerem hemorragias graves, o tratamento deve ser descontinuado e a origem da hemorragia investigada, podendo ser considerada a utilização do agente específico de reversão (idarucizumab) em doentes adultos. A eficácia e segurança do idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas. 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 hemorragias gastrointestinais. No caso de doentes pediátricos, têm de ser seguidas as recomendações locais da rotulagem dos inibidores da bomba de protões.

### *Parâmetros laboratoriais de coagulação*

Embora, no geral, este medicamento não requeira a monitorização da anticoagulação de rotina, a medição da anticoagulação relacionada com o dabigatrano pode ser útil para detetar uma exposição excessiva ao dabigatrano em 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 informação útil, mas os resultados devem ser interpretados com precaução, devido à variabilidade interteste (ver secção 5.1).

O teste da razão normalizada internacional (INR) não é fiável em doentes a tomar dabigatrano etexilato e têm sido notificadas INR elevadas falso-positivas. Consequentemente, os testes da INR não deveriam ser executados.

A tabela 4 apresenta os valores limite dos testes de coagulação de vale para doentes adultos que podem estar associados a um aumento do risco de hemorragia. Os respetivos valores limite para doentes pediátricos são desconhecidos (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 normal]	Não existem dados
aPTT [x vezes o limite superior normal]	> 1,3
INR	Não deve ser realizado

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

## Cirurgia e intervenções

Doentes em terapêutica com dabigatrano etexilato que sejam submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos têm risco aumentado de hemorragia. Consequentemente, intervenções cirúrgicas podem requerer a interrupção temporária do dabigatrano etexilato.

Deve ser tida precaução quando o tratamento é temporariamente interrompido para intervenções e deve ser garantida a monitorização da anticoagulação. A depuração do dabigatrano em doentes com insuficiência renal pode ser mais demorada (ver secção 5.2). Isto deve ser considerado antes de quaisquer procedimentos. 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 dabigatrano etexilato deve ser temporariamente interrompido. Quando é necessária a rápida reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, encontra-se disponível o agente específico de reversão (idarucizumab) do dabigatrano para doentes adultos. A eficácia e segurança do idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas.

A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano.

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

### Cirurgia/intervenções subagudas

Dabigatrano etexilato deve ser temporariamente interrompido. A 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 elevado risco de hemorragia ou em cirurgia *major*, onde pode ser necessária uma hemostase completa, deve ser considerada a interrupção do dabigatrano etexilato 2-4 dias antes da cirurgia.

A tabela 5 resume as regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes adultos.

**Tabela 5: Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes adultos**

Função renal (ClCr em ml/min)	Semivida estimada (horas)	Dabigatrano etexilato deverá ser interrompido antes de cirurgia eletiva	
		Elevado risco 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 horas)

As regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes pediátricos estão resumidas na tabela 6.

**Tabela 6: Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes pediátricos**

Função renal (TFGe em ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Parar 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

Os procedimentos como a anestesia espinal podem requerer 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 remoção de um cateter, deve existir um intervalo de pelo menos 2 horas antes da administração da primeira dose de dabigatrano etexilato. Estes doentes devem ser frequentemente observados quanto a sinais e sintomas neurológicos de hematoma espinal ou epidural.

#### Fase pós-operatória

Após um procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, dabigatrano etexilato deve ser reintroduzido o mais rapidamente possível, assim que a situação clínica o permita e a hemóstase adequada seja alcançada.

Doentes em risco de hemorragia ou doentes em risco de sobre-exposição, particularmente doentes com função renal diminuída (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

Nestes doentes, os dados disponíveis de eficácia e segurança do dabigatrano etexilato são limitados. Consequentemente, estes doentes devem ser tratados com precaução.

#### Cirurgia por fratura da anca

Não existem dados relativos à utilização de dabigatrano etexilato em doentes submetidos a cirurgia por fratura da anca. Consequentemente o tratamento não é recomendado.

#### Compromisso hepático

Os doentes com um aumento das enzimas hepáticas > 2 LSN foram excluídos dos principais ensaios clínicos. Não está disponível experiência de tratamento nesta subpopulação de doentes e, consequentemente, não se recomenda a utilização de dabigatrano etexilato nesta população. É contraindicado no compromisso hepático ou doença hepática que possa ter qualquer impacto na sobrevivência (ver secção 4.3).

#### Interação com indutores da gp-P

A administração concomitante com indutores da gp-P pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas do dabigatrano, devendo ser evitada (ver secções 4.5 e 5.2).

### Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACoAD): dabigatrano etexilato não é recomendado em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolipídica. O tratamento com ACoAD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K em especial para os doentes triplo-positivos (para a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I).

### Doentes com cancro ativo (TEV pediátrico)

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 possa estar afetada, deve ser considerada a utilização de um anticoagulante com administração por via parentérica.

### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações a nível do transporte

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

Quando o dabigatrano é administrado concomitantemente com fortes inibidores da gp-P, deve ser feita uma monitorização clínica rigorosa (com pesquisa de sinais de hemorragia ou anemia), exceto se especificamente descrito em contrário. As reduções de dose podem ser necessárias 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 da $AUC_{0-\infty}$ e $C_{max}$ do dabigatrano em 2,38 vezes e 2,35 vezes, respetivamente, após uma dose oral única de 400 mg, e em 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 são administrados na mesma altura, os valores da $AUC_{0-\infty}$ e da $C_{max}$ do dabigatrano total aumentaram em cerca de 2,4 vezes e 2,3 vezes, respetivamente, após doses múltiplas de 400 mg de dronedarona duas vezes ao dia, e em cerca de 2,1 vezes e 1,9 vezes, respetivamente, após uma dose única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	Com base em resultados <i>in vitro</i> , pode ser esperado um efeito similar como com o cetoconazol.
Glecaprevir + pibrentasvir	A utilização concomitante de dabigatrano etexilato com o tratamento de associação com dose fixa dos inibidores da gp-P, glecaprevir + pibrentasvir,

	demonstrou aumentar a exposição ao dabigatrano, podendo resultar num aumento do risco de hemorragia.
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	
Tacrolímus	<i>In vitro</i> , o tacrolímus demonstrou atividade semelhante no efeito inibidor da gp-P relativamente ao itraconazol e ciclosporina. O dabigatrano etexilato não foi clinicamente estudado juntamente com o tacrolímus. Contudo, dados clínicos limitados de outro substrato da gp-P (everolímus) sugerem que a inibição da gp-P com o tacrolímus é mais fraca do que a observada com inibidores fortes da gp-P.
<i>Precauções a ter 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 <math>C_{max}</math> e a AUC do dabigatrano foram aumentadas, mas a magnitude desta alteração difere dependendo da altura da administração e da formulação do verapamilo (ver secções 4.2 e 4.4).</p> <p>O maior aumento da exposição ao dabigatrano foi observado com a primeira dose de uma formulação de libertação imediata de verapamilo, administrada uma hora antes da toma de dabigatrano etexilato (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 2,8 vezes e da AUC em cerca de 2,5 vezes). O efeito foi progressivamente reduzido com a administração de uma formulação de libertação prolongada (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,9 vezes e da AUC em cerca de 1,7 vezes) ou administração de múltiplas doses de verapamilo (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,6 vezes e da AUC em cerca de 1,5 vezes).</p> <p>Não foi observada interação significativa quando o verapamilo foi administrado 2 horas após o dabigatrano etexilato (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,1 vezes e da AUC em cerca de 1,2 vezes). Isto é explicado pela completa absorção do dabigatrano após 2 horas.</p>
Amiodarona	Quando dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com uma dose única oral de 600 mg de amiodarona, a extensão e taxa de absorção da amiodarona e do seu metabolito ativo DEA permaneceram essencialmente inalteradas. A AUC e a $C_{max}$ do dabigatrano aumentaram em cerca de 1,6 vezes e 1,5 vezes, respetivamente. Tendo em conta a longa semivida da amiodarona, poderá existir um potencial para uma interação durante semanas após a descontinuação da amiodarona (ver secções 4.2 e 4.4).
Quinidina	A quinidina foi administrada em doses de 200 mg a cada 2 horas até uma dose total de 1000 mg. O dabigatrano etexilato foi administrado duas vezes ao dia durante 3 dias consecutivos, tendo no 3.º dia sido administrado com ou sem quinidina. Os valores da $AUC_{\tau,ss}$ e $C_{max,ss}$ do dabigatrano foram aumentados 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 ao dia) foi administrada concomitantemente com dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, foi observado um aumento da AUC em cerca de 1,19 vezes e da $C_{max}$ em cerca de 1,15 vezes.
Ticagrelor	<p>Quando uma dose única de 75 mg de dabigatrano etexilato foi administrada simultaneamente com uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor, a AUC e a <math>C_{max}</math> do dabigatrano foram aumentadas em 1,73 vezes e 1,95 vezes, respetivamente. Após doses múltiplas de 90 mg de ticagrelor duas vezes ao dia, o aumento da exposição ao dabigatrano é de 1,56 vezes e 1,46 vezes para a <math>C_{max}</math> e para a AUC, respetivamente.</p> <p>A administração concomitante de uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor e 110 mg de dabigatrano etexilato (no estado estacionário) aumentou a <math>AUC_{\tau,ss}</math> e a</p>

	<p><math>C_{max,ss}</math> do dabigatrano em 1,49 vezes e 1,65 vezes, respetivamente, em comparação à administração isolada de dabigatrano etexilato. Quando uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor foi administrada 2 horas após a administração de 110 mg de dabigatrano etexilato (no estado estacionário), o aumento da <math>AUC_{\tau,ss}</math> e da <math>C_{max,ss}</math> do dabigatrano foi reduzido para 1,27 vezes e 1,23 vezes, respetivamente, em comparação à administração isolada de dabigatrano etexilato. Esta administração escalonada é a administração recomendada para iniciar o ticagrelor com uma dose de carga.</p> <p>A administração concomitante de 90 mg de ticagrelor duas vezes ao dia (dose de manutenção) com 110 mg de dabigatrano etexilato aumentou a <math>AUC_{\tau,ss}</math> e a <math>C_{max,ss}</math> ajustadas do dabigatrano em 1,26 vezes e 1,29 vezes, respetivamente, em comparação à administração isolada de dabigatrano etexilato.</p>
Posaconazol	O posaconazol também inibe a gp-P em certa medida, todavia, não foi ainda clinicamente estudado. Deve ser tida precaução na administração concomitante de dabigatrano etexilato com posaconazol.
<u>Indutores da gp-P</u>	
<i>A utilização concomitante deve ser evitada.</i>	
P. ex.: rifampicina, hipericão, carbamazepina ou fenitoína	<p>É previsível que a administração concomitante resulte na diminuição das concentrações de dabigatrano.</p> <p>A pré-dosagem com o indutor rifampicina a uma dose de 600 mg uma vez ao dia durante 7 dias diminuiu o pico total e a exposição total do dabigatrano em 65,5 % e 67 %, respetivamente. Ao 7.º dia após o fim do tratamento com a rifampicina, o efeito indutor foi diminuído, resultando numa exposição de dabigatrano próxima à da referência. Não foi observado nenhum aumento da biodisponibilidade após mais 7 dias.</p>
<u>Inibidores da protease, tais como ritonavir</u>	
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	
P. ex.: ritonavir e as suas combinações com outros inibidores da protease	Estes afetam a gp-P (quer como inibidores quer como indutores). Estes não foram estudados e conseqüentemente não são 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 exposição de digoxina nem alterações clinicamente significativas na exposição do dabigatrano.

### Medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

Não existe experiência, ou a experiência existente é limitada, relativamente aos seguintes tratamentos que podem aumentar o risco de hemorragia quando utilizados concomitantemente com o dabigatrano etexilato: anticoagulantes, tais como 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, tais como antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano e sulfimpirazona (ver secção 4.4).

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

**Tabela 8: Interações com medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários**

AINE	Os AINE utilizados em analgesia de curta duração mostraram não estar associados a um risco aumentado de hemorragia, quando administrados em conjunto com dabigatrano etexilato. Com a utilização crónica num ensaio clínico de fase III em que se comparou o dabigatrano com a varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) em doentes com fibrilhação auricular (RE-LY), os AINE aumentaram o risco de hemorragia em aproximadamente 50 %, tanto com o dabigatrano etexilato como com a varfarina.
Clopidogrel	Em voluntários jovens do sexo masculino, a administração concomitante de dabigatrano etexilato e clopidogrel, quando comparada com o clopidogrel em monoterapia, não resultou num prolongamento adicional dos tempos de hemorragia capilar. Adicionalmente, os valores da $AUC_{\tau,ss}$ e $C_{max,ss}$ do dabigatrano e os tempos de coagulação para medição do efeito do dabigatrano, ou a inibição da agregação plaquetária como medida do efeito do clopidogrel, permaneceram essencialmente inalterados, comparando o tratamento combinado com as respetivas monoterapias. Com uma dose de carga de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, os valores da $AUC_{\tau,ss}$ e $C_{max,ss}$ do dabigatrano foram aumentados cerca de 30-40 % (ver secção 4.4).
AAS	A administração concomitante de AAS e 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia pode aumentar o risco de qualquer hemorragia 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, tais como a enoxaparina e dabigatrano etexilato, não foi especificamente investigada. Após substituição terapêutica de um tratamento de 3 dias com 40 mg de enoxaparina administrada uma vez ao dia por via subcutânea, a exposição ao dabigatrano, 24 horas após a última dose de enoxaparina, foi ligeiramente menor do que a encontrada após a administração exclusiva de dabigatrano etexilato (dose única de 220 mg). Foi observada uma atividade anti-FXa/FIIa mais elevada após a administração de dabigatrano etexilato, antecedido de tratamento com enoxaparina, comparativamente à encontrada após tratamento exclusivo com o dabigatrano etexilato. Considera-se que este facto se deve ao efeito de sobreposição do tratamento com a enoxaparina, sendo considerado clinicamente não relevante. Outros testes de anticoagulação relacionados com o dabigatrano não foram significativamente alterados pelo tratamento prévio com enoxaparina.

## Outras interações

**Tabela 9: Outras interações**

<i>Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN)</i>	
ISRS, ISRSN	Os ISRS e os ISRSN aumentaram o risco de hemorragia em todos os grupos de tratamento do estudo clínico de fase III em que se comparou o dabigatrano com a varfarina quanto à prevenção do acidente vascular cerebral (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, observou-se uma diminuição de, aproximadamente, 30 % na AUC do dabigatrano. O pantoprazol e outros inibidores da bomba de prótons (IBP) foram administrados concomitantemente com dabigatrano etexilato em ensaios clínicos e o tratamento concomitante com IBP não demonstrou reduzir a eficácia de dabigatrano etexilato.
Ranitidina	A administração de ranitidina juntamente com dabigatrano etexilato não teve um efeito clínico relevante na extensão da absorção do dabigatrano.

### Interações relacionadas com dabigatrano etexilato e com o perfil metabólico de 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. Assim, 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

Mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar durante o tratamento com o dabigatrano etexilato.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do dabigatrano etexilato em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco 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 relativos ao efeito do dabigatrano em recém-nascidos durante a amamentação.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com o dabigatrano etexilato.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos.

Em estudos em animais foi observado um efeito na fertilidade feminina, na forma de diminuição nas implantações e aumento na perda pré-implantação, com 70 mg/kg (representando um nível de exposição plasmática 5 vezes superior ao dos doentes). Não foram observados outros efeitos na fertilidade feminina. Não houve qualquer influência na fertilidade masculina. Foi observada, em ratos e em coelhos, uma diminuição no peso corporal fetal e na viabilidade embriofetal, juntamente com um aumento nas alterações fetais, com doses que foram tóxicas para as mães (representando um nível de exposição plasmática 5-10 vezes superior ao dos doentes). Nos estudos pré e pós-natal foi observado um aumento na mortalidade fetal em doses que foram 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 em cerca de 64 000 doentes, dos quais cerca de 35 000 doentes foram tratados com dabigatrano etexilato.

Em ensaios com controlo ativo na prevenção do TEV, 6 684 doentes foram tratados com 150 mg ou 220 mg diários de dabigatrano etexilato.

Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram hemorragias ocorridas em aproximadamente 14 % dos doentes; a frequência das hemorragias *major* (incluindo hemorragias no local da ferida) é inferior a 2 %.

Embora com uma frequência rara 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 10 apresenta as reações adversas classificadas por classe de sistemas de órgãos (CSO) e frequência, utilizando a seguinte classificação: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecido (não pode ser calculado 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
Diminuição do hematócrito	Pouco frequentes
Trombocitopenia	Raros
Neutropenia	Desconhecido
Agranulocitose	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade ao fármaco	Pouco frequentes
Reação anafilática	Raros
Angioedema	Raros
Urticária	Raros
Erupção cutânea	Raros

Prurido	Raros
Broncospasmo	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	
Hemorragia intracraniana	Raros
Vasculopatias	
Hematoma	Pouco frequentes
Ferida hemorrágica	Pouco frequentes
Hemorragia	Raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Epistaxe	Pouco frequentes
Hemoptise	Raros
Doenças gastrointestinais	
Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes
Hemorragia retal	Pouco frequentes
Hemorragia hemorroidal	Pouco frequentes
Diarreia	Pouco frequentes
Náuseas	Pouco frequentes
Vômitos	Pouco frequentes
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera esofágica	Raros
Gastroesofagite	Raros
Doença do refluxo gastroesofágico	Raros
Dor abdominal	Raros
Dispepsia	Raros
Disfagia	Raros
Afeções hepatobiliares	
Alteração da função hepática / Alteração dos testes da função hepática	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	
Hemartroses	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	
Hemorragia geniturinária, incluindo hematúria	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Hemorragia no local de injeção	Raros
Hemorragia no local de inserção do cateter	Raros
Perda hemorrágica	Raros
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
Secreções pela ferida	Pouco frequentes
Hemorragia no local de incisão	Raros
Anemia pós-operatória	Raros
Procedimentos cirúrgicos e médicos	
Drenagem da ferida	Raros
Drenagem pós-intervenção	Raros

## Descrição de 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 a 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.: gastrointestinal e geniturinária) foram observadas mais frequentemente durante o tratamento a longo prazo com dabigatrano etexilato em comparação com o tratamento com AVK. Assim, além da monitorização clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito são muito importantes para detetar o sangue oculto. O risco de hemorragia pode ser superior em determinados grupos de doentes, p. ex.: entre os doentes com compromisso renal moderado e/ou sob tratamento concomitante que afete a hemóstase ou inibidores fortes da gp-P (ver secção 4.4 Risco hemorrágico). As complicações hemorrágicas podem manifestar-se sob a forma de fraqueza, palidez, tonturas, dor de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável.

Foram notificadas complicações hemorrágicas conhecidas associadas ao dabigatrano etexilato, tais como a 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, idarucizumab, em caso de hemorragia incontável (ver secção 4.9).

A tabela 11 apresenta o número (%) de doentes que sofreram a reação adversa hemorragia durante o período de tratamento para a indicação de prevenção primária do tromboembolismo venoso após artroplastia da anca ou joelho, em 2 ensaios 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	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Hemorragia <i>major</i>	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualquer hemorragia	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

### Agranulocitose e neutropenia

Agranulocitose e neutropenia foram muito raramente notificadas durante a utilização pós-aprovação de dabigatrano etexilato. Dado que as reações adversas são notificadas no âmbito da vigilância pós-comercialização a partir de uma população de tamanho incerto, 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 a agranulocitose e 5 acontecimentos por 1 milhão de doentes-ano para a neutropenia.

### População pediátrica

A segurança do dabigatrano etexilato no tratamento de TEV e na prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos foi estudada em dois ensaios de fase III (DIVERSITY e 1 160.108). 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 apropriada à idade.

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

Ao todo, 26 % dos doentes pediátricos tratados com dabigatrano etexilato para TEV e para a prevenção de TEV recorrentes 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 classe de sistemas de órgãos (CSO) e frequência, utilizando a seguinte classificação: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 12: Reações adversas**

	Frequência
CSO / Termo preferencial	tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Anemia	Frequentes
Diminuição da hemoglobina	Pouco frequentes
Trombocitopenia	Frequentes
Diminuição do hematócrito	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
Broncospasmo	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 retal	Pouco frequentes
Hemorragia hemorroidal	Desconhecido
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera esofágica	Desconhecido
Gastroesofagite	Pouco frequentes
Doença do refluxo gastroesofágico	Frequentes
Vômitos	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 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 hematuria	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Hemorragia no local de 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 de 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, 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 tem de ser descontinuado e investigada a origem da hemorragia. Dependendo da situação clínica deve ser realizado tratamento de suporte adequado, tal como hemóstase cirúrgica e reposição da volemia, de acordo com o critério do médico.

Para situações em doentes adultos onde é necessária a rápida reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, encontra-se disponível o agente específico de reversão (idarucizumab) antagonista do efeito farmacodinâmico do dabigatrano. A eficácia e segurança do idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Concentrados de fatores de coagulação (ativados ou não ativados) ou o fator VIIa recombinante poderão ser considerados. Existe alguma evidência experimental que apoia o papel destes medicamentos na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, mas os dados sobre a sua utilidade em âmbito clínico, bem como sobre o possível risco de tromboembolismo de *rebound* são muito limitados. Os testes de coagulação podem não ser fiáveis após a administração dos concentrados de fatores de coagulação sugeridos. Recomenda-se precaução aquando da interpretação destes testes. Deverá também ser considerada a administração de concentrados de plaquetas na presença de trombocitopenia ou em casos em que tenham sido utilizados medicamentos antiplaquetários de ação prolongada. Todo o tratamento sintomático deve ser administrado de acordo com a decisão médica.

Dependendo da disponibilidade local, uma consulta junto de um especialista em coagulação deverá ser considerada no 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 previne a formação de trombos. O dabigatrano inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

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

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

O teste quantitativo de TT diluído (dTT) calibrado fornece uma estimativa da concentração plasmática do dabigatrano, que pode ser comparada às concentrações plasmáticas esperadas de dabigatrano. Quando o teste de dTT calibrado fornece um resultado da concentração plasmática de dabigatrano

abaixo ou no limite da quantificação, deve ser considerado um teste 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 é um teste que se encontra largamente disponível e fornece uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com dabigatran. No entanto, o teste de aPTT tem uma sensibilidade limitada e não é adequado para uma quantificação precisa do efeito anticoagulante, especialmente em presença de concentrações plasmáticas de dabigatran elevadas. Apesar dos valores elevados de aPTT deverem ser interpretados com precaução, um valor elevado de aPTT indica que o doente está anticoagulado.

No geral, pode assumir-se que estas medições da atividade anticoagulante podem refletir os níveis de dabigatran e podem fornecer uma orientação para a avaliação do risco de hemorragia, ou seja, excedendo o percentil 90 dos níveis de dabigatran em vale ou um teste da coagulação como o aPTT medido em vale (para os limites de aPTT, ver secção 4.4, tabela 4) é considerado como estando associado a um risco de hemorragia aumentado.

#### Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica

A média geométrica do pico da concentração plasmática do dabigatran no estado estacionário (após o 3.º dia), medida aproximadamente 2 horas após a administração de 220 mg de dabigatran 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 do dabigatran, medida no fim do intervalo de dosagem (ou seja, 24 horas após uma dose de 220 mg de dabigatran), 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 dabigatran etexilato 150 mg QD, a média geométrica da concentração de vale do dabigatran, medida no fim do intervalo de dosagem, foi em média de 47,5 ng/ml, com um intervalo de 29,6-72,2 ng/ml (intervalo de percentis 25-75).

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

- o percentil 90 das concentrações plasmáticas de dabigatran foi de 67 ng/ml, medido em vale (20-28 horas após a dose anterior) (ver secções 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 normal.

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

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Origem étnica*

Não foram observadas diferenças étnicas clinicamente relevantes entre 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 dabigatran 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.

Não se verificaram quaisquer diferenças nos dados de eficácia e segurança entre homens e mulheres nos ensaios de fase 3.

Na população de doentes estudada do RE-MODEL e RE-NOVATE (5539 doentes tratados), 51 % sofria concomitantemente de hipertensão, 9 % de diabetes, 9 % de doença arterial coronária e 20 % tinha antecedentes de insuficiência venosa. Nenhuma destas patologias demonstrou ter impacto nos efeitos do dabigatrano na prevenção de TEV ou nas taxas de hemorragia.

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

Os dados relativos ao TEV total e à mortalidade por qualquer causa são apresentados na tabela 14.

Os dados relativos a hemorragia grave são apresentados na tabela 15.

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

Ensaio	Dabigatrano etexilato 220 mg	Dabigatrano etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
<b>RE-NOVATE (anca)</b>			
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	
<b>RE-MODEL (joelho)</b>			
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 14: Análise do TEV total e mortalidade por qualquer causa durante o período de tratamento dos estudos em cirurgia ortopédica RE-MODEL e RE-NOVATE**

Ensaio	Dabigatrano etexilato 220 mg	Dabigatrano etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
<b>RE-NOVATE (anca)</b>			
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	
<b>RE-MODEL (joelho)</b>			
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 15: Acontecimentos hemorrágicos *major* por tratamento nos estudos individuais RE-MODEL e RE-NOVATE**

Ensaio	Dabigatrano etexilato 220 mg	Dabigatrano etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
<b>RE-NOVATE (anca)</b>			
Doentes tratados N	1146	1163	1154
Número de acontecimentos hemorrágicos <i>major</i> N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
<b>RE-MODEL (joelho)</b>			
Doentes tratados N	679	703	694
Número de acontecimentos hemorrágicos <i>major</i> N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

*Ensaio clínico 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 recentemente submetidos a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica (ou seja, durante o período de internamento em curso) e doentes submetidos a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica há mais de 3 meses. Foram observados mais acontecimentos tromboembólicos (maioritariamente AVC e trombose de prótese valvular sintomática/assintomática) e mais acontecimentos hemorrágicos com o dabigatrano etexilato em comparação 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

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

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo dabigatrano etexilato em todos os subgrupos da população pediátrica na prevenção de acontecimentos tromboembólicos para a indicação de prevenção

primária de TEV em doentes que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos

O estudo DIVERSITY foi realizado para demonstrar a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato comparativamente com o tratamento padrão de 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 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. Desses doentes, 176 foram tratados com dabigatrano etexilato e 90 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 do parâmetro de avaliação primário composto (resolução completa do trombo, livres de TEV recorrentes e livres de mortalidade relacionada com TEV). A correspondente diferença nas taxas demonstrou a não inferioridade do dabigatrano etexilato em relação ao tratamento padrão. Resultados consistentes também foram observados, de uma forma geral, nos diversos subgrupos: não houve diferenças significativas no efeito terapêutico nos subgrupos por idade, sexo, região e presença de determinados fatores de risco. Nos 3 grupos etários diferentes, a proporção de doentes que atingiram o parâmetro de avaliação primário de eficácia nos grupos do dabigatrano etexilato e do tratamento padrão, respetivamente, foi de 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 entre 12 e < 18 anos de idade.

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

Foi realizado um estudo prospetivo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, de coorte prospetiva de segurança de braço único e de fase III (1 160.108) 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 mais anticoagulação, devido à presença de um fator de risco clínico depois de terem concluído o tratamento inicial para TEV confirmado (durante, pelo menos, 3 meses) ou depois de terem concluído o estudo DIVERSITY, tiveram autorização para serem incluídos no estudo.

Os doentes elegíveis receberam doses ajustadas à idade e ao peso de uma formulação apropriada à idade (cápsulas, granulado revestido 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 incluíam 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 uma comissão de adjudicação independente em ocultação.

Ao todo, foram admitidos 214 doentes no estudo; entre eles, 162 doentes do grupo etário 1 (dos 12 até menos de 18 anos de idade), 43 doentes do grupo etário 2 (dos 2 até menos de 12 anos de idade) e 9 doentes do grupo etário 3 (desde o nascimento até menos de 2 anos de idade). Durante o período de tratamento, 3 doentes (1,4 %) sofreram 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 foi *minor*. Em 3 doentes (1,4 %), ocorreu um acontecimento hemorrágico confirmado por adjudicação nos primeiros 12 meses. Relativamente a 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 a 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 do dabigatrano etexilato foi aproximadamente de 6,5 %.

Após a administração oral do dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético do dabigatrano no plasma é caracterizado por um rápido aumento nas concentrações plasmáticas, sendo a  $C_{max}$  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, mostrando 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 em 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 ficou demonstrado que a absorção lenta e retardada está geralmente presente apenas no dia da cirurgia. Nos dias subsequentes, a absorção do dabigatrano é rápida, sendo as concentrações plasmáticas de pico atingidas nas duas horas seguintes à administração do medicamento.

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

A  $C_{max}$  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 fórmula de referência da cápsula, se os péletes forem ingeridos sem o invólucro de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) da cápsula. A integridade das cápsulas de HPMC deve, por isso, ser sempre preservada na utilização clínica, de modo a evitar o 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 única intravenosa de dabigatrano marcado radioativamente em indivíduos do sexo masculino saudáveis. Após uma dose intravenosa, a radioatividade derivada do dabigatrano foi eliminada primeiramente na urina (85 %). A excreção fecal permitiu eliminar 6 % da dose administrada. A recuperação da radioatividade total variou entre 88 %-94 % da dose administrada em 168 horas após a administração.

O dabigatrano é sujeito a conjugação, originando acilglucoronidos farmacologicamente ativos. Existem 4 isômeros de posição, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucoronido, cada um dos quais contribuindo para menos de 10 % do total de dabigatrano plasmático. Apenas foi possível detetar vestígios de outros metabolitos através de métodos analíticos altamente sensíveis. O dabigatrano é primeiramente eliminado na urina na sua forma inalterada, a uma taxa aproximada de 100 ml/min, que corresponde à taxa de filtração glomerular.

### Eliminação

As concentrações plasmáticas do 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 12-14 horas. A semivida foi independente da dose. Caso a função renal esteja diminuída, a semivida é prolongada, tal como apresentado na tabela 16.

### 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 mais elevada em voluntários adultos com insuficiência renal moderada (ClCr entre 30 e 50 ml/min) do que naqueles sem insuficiência renal.

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

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

Taxa de filtração glomerular (ClCr) [ml/min]	gMédio (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 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 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  $C_{max}$  quando comparados com indivíduos jovens. O efeito da idade na exposição ao dabigatrano foi confirmado no estudo RE-LY com uma concentração de vale 31 % superior nos indivíduos com idade  $\geq 75$  anos e cerca de 22 % inferior nos indivíduos com idade  $< 65$  anos, em comparação com indivíduos entre os 65 e 75 anos (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Compromisso hepático

Não se verificou alteração na exposição ao dabigatrano em 12 indivíduos adultos com insuficiência hepática moderada (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 % inferiores nos doentes adultos com peso corporal  $> 100$  kg em comparação com os doentes com peso entre 50 e 100 kg. A maioria dos indivíduos (80,8 %) estava na categoria  $\geq 50$  kg e  $< 100$  kg, não tendo sido detetada 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 e não é recomendado qualquer ajuste posológico.

#### Origem étnica

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

#### População pediátrica

A administração oral de dabigatrano etexilato de acordo com o algoritmo de dosagem definido pelo protocolo resultou em exposição dentro do intervalo observado em adultos TVP / EP. Com base na análise agrupada dos dados farmacocinéticos dos estudos DIVERSITY e 1 160.108, 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 dos 0 até  $< 2$  anos de idade, 2 até  $< 12$  anos de idade e 12 até  $< 18$  anos de idade, respetivamente.

#### Interações farmacocinéticas

Os estudos de interação *in vitro* não demonstraram 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 da 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 em estudos de dose repetida deveram-se ao efeito farmacodinâmico exagerado do dabigatrano.

Foi observado um efeito na fertilidade feminina expresso numa diminuição na implantação e num aumento da perda na pré-implantação quando administrada a dose de 70 mg/kg (5 vezes o nível de exposição plasmática em doentes). Em ratos e coelhos foi observada uma diminuição do peso e viabilidade fetais juntamente com um aumento nas variações fetais, em doses tóxicas para as mães (5 a 10 vezes o nível de exposição plasmática em doentes). Num estudo pré e pós-natal, foi observado um aumento na 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 com ratos Wister Han, a mortalidade esteve associada a acontecimentos hemorrágicos com exposições semelhantes, com ocorrência de hemorragia nos animais adultos. Nos ratos adultos e juvenis, a mortalidade considera-se relacionada com a atividade farmacológica exagerada do dabigatrano em associação com forças mecânicas durante a administração e o manuseamento. Os dados do estudo de toxicidade juvenil não indicaram um aumento da sensibilidade à toxicidade nem qualquer toxicidade específica para os 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 (sob a forma de mesilato), é persistente no ambiente.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Ácido tartárico (E334)  
Hipromelose (E464)  
Talco (E553b)  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Croscarmelose sódica (E468)  
Estearato de magnésio (E572)

#### Invólucro da cápsula

Dióxido de titânio (E171)  
Hipromelose (E464)

#### Tinta de impressão preta

Goma-laca (E904)  
Propilenoglicol (E1520)  
Óxido de ferro preto (E172)  
Hidróxido de potássio (E525)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Frasco: Após a primeira abertura: 60 dias.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PE-PET/Alu/PE dessecante OPA/Alu contendo 10, 30 e 60 cápsulas numa embalagem exterior.

Blisters destacáveis para dose unitária de PE-PET/Alu/PE dessecante OPA/Alu contendo 10x1, 30x1 e 60x1 cápsulas numa embalagem exterior.

Frasco de polipropileno com fecho resistente à abertura por crianças, contendo 60 cápsulas numa embalagem exterior.

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/001  
EU/1/22/1665/002  
EU/1/22/1665/003  
EU/1/22/1665/004  
EU/1/22/1665/005  
EU/1/22/1665/006  
EU/1/22/1665/025

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

Data da primeira autorização: 26 de maio de 2023.

## **10. DATA DA 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 etexilato Accord 110 mg cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém mesilato de dabigatrano etexilato equivalente a 110 mg de dabigatrano etexilato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula (cápsula).

Cápsula de tamanho “1” (aprox. 19 x 7 mm), com uma cabeça branca opaca com a impressão “MD” e corpo branco opaco com a impressão “110” a tinta preta, contendo uma mistura de péletes de cor branca a amarelo claro e um granulado de cor amarelo claro.

## **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.

Prevenção do acidente 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 acidente isquémico transitório (AIT) prévios; idade  $\geq$  75 anos; insuficiência cardíaca (NYHA Classe  $\geq$  II); diabetes mellitus; hipertensão.

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP), e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos.

Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos, desde o momento em que a criança é capaz de engolir alimentos moles até menos de 18 anos de idade.

Para as formas de dosagem apropriadas à idade, ver secção 4.2.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Dabigatrano etexilato Accord cápsulas pode ser utilizado em adultos e doentes pediátricos com 8 anos de idade ou mais que consigam engolir as cápsulas inteiras. Outras formas farmacêuticas podem ser mais adequadas para administração a esta população, tais como grânulos revestidos, os quais podem ser utilizados em crianças com menos de 12 anos assim que a criança consiga engolir alimentos moles.

Ao mudar de formulação, poderá ser necessário alterar a dose prescrita. A dose indicada na tabela da posologia da formulação em questão deve ser prescrita com base no peso e na idade e do peso da criança.

### Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica

As doses recomendadas de dabigatrano etexilato e a duração do tratamento para a prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica encontram-se na tabela 1.

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

	<b>Início do tratamento no dia da cirurgia, 1-4 horas após o fim da cirurgia</b>	<b>Dose de manutenção a partir do primeiro dia após a cirurgia</b>	<b>Duração da dose de manutenção</b>
Doentes após artroplastia eletiva do joelho	uma única cápsula de 110 mg de dabigatrano etexilato	220 mg de dabigatrano etexilato tomados uma vez ao dia, correspondendo a 2 cápsulas de 110 mg	10 dias
Doentes após artroplastia eletiva da anca			28-35 dias
<b><u>Redução da dose recomendada</u></b>			
Doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina, (ClCr 30-50 ml/min))	uma única cápsula de 75 mg de dabigatrano etexilato	150 mg de dabigatrano etexilato tomados uma vez ao dia, correspondendo a 2 cápsulas de 75 mg	10 dias (artroplastia do joelho) ou 28-35 dias (artroplastia 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

Em ambas as cirurgias, se a hemóstase não estiver assegurada, o início do tratamento deve ser adiado. No caso do tratamento não ser iniciado no dia da cirurgia, o mesmo deverá iniciar-se 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), dado que o compromisso renal pode ser frequente nesta faixa etária:

- A função renal deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (ClCr) antes do início do tratamento com dabigatrano etexilato, de modo a excluir os doentes com compromisso renal grave (ou seja, ClCr < 30 ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).
- A função renal deve igualmente ser avaliada quando se suspeitar de um declínio 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 que se continue com as restantes doses diárias de dabigatrano etexilato à mesma hora do dia seguinte.

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, como dispepsia (ver secção 4.8).

#### Substituição

De dabigatrano etexilato por anticoagulantes administrados por via parentérica:  
Recomenda-se um tempo de espera de 24 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 tratamento com dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0-2 horas antes da hora em que seria administrada a próxima dose da terapêutica que está a ser substituída, ou na altura em que esta terapêutica é suspensa, nos casos de tratamento contínuo (p. ex.: heparina não fracionada (HNF) administrada por via intravenosa) (ver secção 4.5).

#### Populações especiais

##### Compromisso renal

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

É recomendada uma redução da dose em doentes com compromisso renal moderado (ClCr 30-50 ml/min) (ver tabela 1 acima e secções 4.4 e 5.1).

##### Utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores fracos a moderados da glicoproteína-P (gp-P), tais como amiodarona, quinidina ou verapamilo

A dose deverá ser reduzida tal como indicado na tabela 1 (ver também as secções 4.4 e 4.5). Neste caso, o dabigatrano etexilato deve ser tomado ao mesmo tempo que estes medicamentos.

Nos doentes com compromisso renal moderado e concomitantemente tratados 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, é recomendada uma redução da dose (ver tabela 1 acima e secções 4.4 e 5.1).

##### Peso

A experiência clínica com a posologia recomendada em doentes com peso corporal < 50 kg ou > 110 kg é muito limitada. Considerando os dados clínicos e farmacocinéticos disponíveis, não é necessário proceder a ajustes posológicos (ver secção 5.2), no entanto, é recomendada uma monitorização clínica rigorosa (ver secção 4.4).

##### Sexo

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

##### População pediátrica

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

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 e da EP recorrente em adultos (TVP/EP)

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

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

	<b>Dose recomendada</b>
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 1 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 1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia, após tratamento com um anticoagulante parentérico durante, pelo menos, 5 dias
<b><u>Redução da dose recomendada</u></b>	
Doentes com idade $\geq$ 80 anos	A dose diária de 220 mg de dabigatrano etexilato tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia
Doentes que tomam concomitantemente verapamilo	
<b><u>Redução da dose a considerar</u></b>	
Doentes com idades entre os 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 aumentado de hemorragia	

Para a TVP/EP, a recomendação posológica de 220 mg de dabigatrano etexilato tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia é baseada em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e não foi estudada neste quadro clínico. Consultar 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 advertidos a contactar imediatamente o seu médico para que possam mudar para outro tratamento alternativo aceitável para prevenção do AVC e do embolismo sistémico associado à fibrilhação auricular ou para 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 nesta faixa etária:

- A função renal deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (ClCr) antes do início do tratamento com dabigatrano etexilato, de modo a excluir os doentes com compromisso renal grave (ou seja, ClCr  $< 30$  ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).
- A função renal deve igualmente ser avaliada quando se suspeitar de um declínio 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 mais frequentemente, se necessário, nas situações clínicas em que exista suspeita de 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 de dabigatrano etexilato nas indicações prevenção do AVC na FA, TVP e EP é indicada na tabela 3.

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

<b>Indicação</b>	<b>Duração de utilização</b>
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 relativamente ao risco de hemorragia (ver secção 4.4). O tratamento de curta duração (pelo menos 3 meses) deve ter por base fatores de risco transitórios (p. ex.: cirurgia recente, traumatismo, imobilização) e o tratamento prolongado deve ter por base fatores de risco permanentes ou a presença de TVP ou EP idiopáticos.

#### Omissão de dose

Uma dose de dabigatrano etexilato que tenha sido esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas antes da hora da próxima dose. Após esse período, a dose que foi esquecida já não deve ser tomada.

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, como dispepsia (ver secção 4.8).

#### Substituição

De dabigatrano etexilato por anticoagulantes administrados por via parentérica:  
Recomenda-se um tempo de espera de 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 tratamento com dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0-2 horas antes da hora em que seria administrada a próxima dose da terapêutica que está a ser substituída, ou na altura em que esta terapêutica é suspensa, nos casos 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 ajustado com base na ClCr, tal como se segue:

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

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

Do AVK pelo dabigatrano etexilato:

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

#### Cardioversão (prevenção do AVC na FA)

Os doentes podem continuar a terapêutica com dabigatrano etexilato enquanto sujeitos a cardioversão.

#### Ablação por cateter da 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 ICP com colocação de *stent* podem ser tratados com dabigatrano etexilato em associação com antiagregantes plaquetários depois de se ter atingido 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). Os ajustes posológicos 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 risco aumentado de hemorragia em resultado da excessiva exposição ao dabigatrano. Quando é identificada excessiva exposição ao dabigatrano em doentes com risco aumentado de hemorragia, é recomendada uma dose reduzida de 220 mg, tomando 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, devido ao elevado risco de hemorragia gastrointestinal *major* (ver tabela 2 acima e a secção 4.4), poderá ser considerada uma redução de dose.

##### *Compromisso renal*

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

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ( $\text{ClCr} 50 - \leq 80$  ml/min). Nos doentes com compromisso renal moderado ( $\text{ClCr} 30-50$  ml/min), a dose recomendada de dabigatrano etexilato é também de 300 mg, tomando 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, tomando uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia (ver secções 4.4 e 5.2). Nos doentes com compromisso renal é recomendada monitorização clínica rigorosa.

*Utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores fracos a moderados da glicoproteína-P (gp-P), tais como amiodarona, quinidina ou verapamilo*

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

São recomendadas reduções de dose nos doentes que recebam concomitantemente verapamilo (ver tabela 2 acima e secções 4.4 e 4.5). Neste caso, o dabigatrano etexilato e o verapamilo deverão ser tomados em simultâneo.

#### *Peso*

Não é necessário proceder a ajustes posológicos (ver secção 5.2), no entanto, é recomendada uma monitorização clínica rigorosa em doentes com peso corporal <50 kg (ver secção 4.4).

#### *Sexo*

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

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

#### **Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos**

Para o tratamento de TEV em doentes pediátricos, o tratamento deve ser iniciado após 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 corresponder o mais possível a 12 horas.

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

Não é possível fazer qualquer recomendação posológica para combinações de peso e idade não indicadas na tabela da posologia.

**Tabela 4: Doses única e total diárias de dabigatrano etexilato em miligramas (mg) por peso em quilogramas (kg) e em função da 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 kg	8 a < 9 anos	75	150
13 a < 16 kg	8 a < 11 anos	110	220
16 a < 21 kg	8 a < 14 anos	110	220
21 a < 26 kg	8 a < 16 anos	150	300
26 a < 31 kg	8 a < 18 anos	150	300
31 a < 41 kg	8 a < 18 anos	185	370
41 a < 51 kg	8 a < 18 anos	220	440
51 a < 61 kg	8 a < 18 anos	260	520
61 a < 71 kg	8 a < 18 anos	300	600
71 a < 81 kg	8 a < 18 anos	300	600
> 81 kg	10 a < 18 anos	300	600

Doses únicas que requerem a combinação 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 mais uma cápsula de 150 mg ou  
uma cápsula de 110 mg mais duas cápsulas de 75 mg

220 mg: duas cápsulas de 110 mg  
185 mg: uma cápsula de 75 mg mais uma cápsula de 110 mg  
150 mg: 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, deve calcular-se a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando a fórmula de Schwartz (verificar com o laboratório local qual o método utilizado para a avaliação da creatinina).

O tratamento com dabigatrano etexilato é contraindicado em doentes pediátricos com uma TFGe < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver secção 4.3).

Os doentes com uma TFGe ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 exista suspeita de que a função renal possa diminuir ou deteriorar-se (por exemplo, hipovolemia, desidratação e com determinados medicamentos concomitantes, etc.).

#### Duração de utilização

A duração do tratamento deve ser determinada individualmente com base na avaliação benefício-risco.

#### Omissão de dose

Uma dose de dabigatrano etexilato que tenha sido esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas antes da hora da próxima dose. Após esse período, a dose esquecida deve ser omitida.

Nunca 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 e respetivos cuidadores devem ser instruídos a 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 um tempo de espera de 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 tratamento com dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0-2 horas antes da hora em que seria administrada a próxima dose da terapêutica que está a ser substituída, ou na altura em que esta terapêutica é suspensa, nos casos de tratamento contínuo (p. ex.: heparina não fracionada (HNF) administrada por via intravenosa) (ver secção 4.5).

Do 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 pelo dabigatrano etexilato:

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

### Modo de administração

Este medicamento é para administração por via oral.

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

Os doentes devem ser advertidos a não abrir a cápsula, devido ao risco aumentado de hemorragia (ver secções 5.2 e 6.6).

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) em doentes adultos
- TFGe < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em doentes pediátricos
- Hemorragia ativa clinicamente significativa
- Lesões ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo para hemorragia *major*. Estas podem incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou confirmação de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraespinais ou intracerebrais *major*
- Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, p. ex.: heparina não fracionada (HNF), heparina 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 tratamento de associação com dose fixa de 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 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 com dabigatrano etexilato. 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).

Em ensaios clínicos, dabigatrano etexilato esteve associado a taxas mais elevadas de hemorragia gastrointestinal (GI) *major*. Foi observado um risco aumentado nos idosos ( $\geq 75$  anos) com uma dose 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, tais como o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico (AAS) ou 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 de hemorragia.

**Tabela 5: Fatores que podem aumentar o risco de hemorragia**

	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"> <li>• Compromisso renal moderado em doentes adultos (ClCr 30-50 ml/min)</li> <li>• Inibidores fortes da gp-P (ver secções 4.3 e 4.5)</li> <li>• Administração concomitante de inibidores fracos a moderados da gp-P (tais como amiodarona, verapamilo, quinidina e ticagrelor, ver secção 4.5)</li> </ul> <p><u>Minor:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixo peso corporal (&lt; 50 kg) em doentes adultos</li> </ul>
Interações farmacodinâmicas (ver secção 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAS e outros inibidores da agregação plaquetária, tais como o clopidogrel</li> <li>• AINE</li> <li>• ISRS ou ISRSN</li> <li>• Outros medicamentos que possam alterar a hemóstase</li> </ul>
Doenças / intervenções com particular risco hemorrágico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações da coagulação congénitas ou adquiridas</li> <li>• Trombocitopenia ou alterações funcionais das plaquetas</li> <li>• Biopsia recente, traumatismo grave</li> <li>• Endocardite bacteriana</li> <li>• Esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico</li> </ul>

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 uma gestão das complicações hemorrágicas, ver também secção 4.9.

#### Avaliação benefício-risco

A presença de lesões, condições, procedimentos e/ou tratamento farmacológico (tais como AINE, antiplaquetários, ISRS ou ISRSN, ver secção 4.5), que aumentem significativamente o risco de hemorragia *major*, requer uma avaliação cuidadosa do benefício-risco. Dabigatrano etexilato só deve ser administrado se os benefícios forem superiores 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 os benefícios esperados forem superiores aos riscos de hemorragia.

#### *Monitorização clínica rigorosa*

É recomendada uma monitorização clínica rigorosa durante todo o período de tratamento, procurando sinais de hemorragia ou anemia, especialmente se houver uma combinação de fatores de risco (ver tabela 5 acima). É preciso ter um cuidado especial quando dabigatrano etexilato for administrado concomitantemente com verapamilo, amiodarona, quinidina ou claritromicina (inibidores da gp-P) e, particularmente, nos acontecimentos hemorrágicos, em especial nos doentes com função renal diminuída (ver secção 4.5).

É recomendada uma monitorização clínica rigorosa dos doentes tratados concomitantemente com AINE, procurando sinais de hemorragia (ver secção 4.5).

#### *Descontinuação de dabigatrano etexilato*

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

Se ocorrerem hemorragias graves, o tratamento deve ser descontinuado e a origem da hemorragia investigada, podendo ser considerada a utilização do agente específico de reversão (idarucizumab) em doentes adultos. A eficácia e segurança do idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas. 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 hemorragias gastrointestinais. No caso de doentes pediátricos, têm de ser seguidas as recomendações locais da rotulagem dos inibidores da bomba de protões.

#### *Parâmetros laboratoriais de coagulação*

Embora, no geral, este medicamento não requeira a monitorização da anticoagulação de rotina, a medição da anticoagulação relacionada com o dabigatrano pode ser útil para detetar uma exposição excessiva ao dabigatrano em 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 informação útil, mas os resultados devem ser interpretados com precaução, devido à variabilidade interteste (ver secção 5.1).

O teste da razão normalizada internacional (INR) não é fiável em doentes a tomar dabigatrano etexilato e têm sido notificadas INR elevadas falso-positivas. Consequentemente, os testes da INR não deveriam ser executados.

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

**Tabela 6: 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)	Indicação	
	Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica	Prevenção do AVC na FA, e do TVP/EP
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x vezes o limite superior normal]	Não existem dados	> 3
aPTT [x vezes o limite superior normal]	> 1,3	> 2
INR	Não deve ser realizado	Não deve ser realizado

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

#### Cirurgia e intervenções

Doentes em terapêutica com dabigatranato etexilato que sejam submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos têm risco aumentado de hemorragia. Consequentemente, intervenções cirúrgicas podem requerer a interrupção temporária do dabigatranato etexilato.

Os doentes podem continuar a terapêutica com dabigatranato etexilato enquanto sujeitos a cardioversão. Não existem dados disponíveis para o tratamento com dabigatranato etexilato 110 mg duas vezes ao dia em doentes a serem sujeitos a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secção 4.2).

Deve ser tida precaução quando o tratamento é temporariamente interrompido para intervenções e deve ser garantida a monitorização da anticoagulação. A depuração do dabigatranato em doentes com insuficiência renal pode ser mais demorada (ver secção 5.2). Isto deve ser considerado antes de quaisquer procedimentos. 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

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

A hemodiálise pode eliminar o dabigatranato.

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

### Cirurgia/intervenções subagudas

Dabigatrano etexilato deve ser temporariamente interrompido. A 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 elevado risco de hemorragia ou em cirurgia *major*, onde pode ser necessária uma hemóstase completa, deve ser considerada a interrupção de 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 (ClCr em ml/min)	Semivida estimada (horas)	Dabigatrano etexilato deverá ser interrompido antes de cirurgia eletiva	
		Elevado risco 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 horas)

As regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes pediátricos estão resumidas na tabela 8.

**Tabela 8: Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes pediátricos**

Função renal (TFGe em ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Parar 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

Os procedimentos como a anestesia espinal podem requerer 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 remoção de um cateter, deve existir um intervalo de pelo menos 2 horas antes da administração da primeira dose de dabigatrano etexilato. Estes doentes devem ser frequentemente observados quanto a sinais e sintomas neurológicos de hematoma espinal ou epidural.

### Fase pós-operatória

Após um procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, o tratamento com dabigatrano etexilato deve ser retomado / iniciado o mais rapidamente possível, assim que a situação clínica o permita e a hemóstase adequada seja alcançada.

Doentes em risco de hemorragia ou doentes em risco de sobre-exposição, particularmente doentes com função renal diminuída (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

Nestes doentes, os dados disponíveis de eficácia e segurança de dabigatrano etexilato são limitados. Consequentemente, estes doentes devem ser tratados com precaução.

#### Cirurgia por fratura da anca

Não existem dados relativos à utilização de dabigatrano etexilato em doentes submetidos a cirurgia por fratura da anca. Consequentemente o tratamento não é recomendado.

#### Compromisso hepático

Os doentes com um aumento das enzimas hepáticas > 2 LSN foram excluídos dos principais ensaios clínicos. Não está disponível experiência de tratamento nesta subpopulação de doentes e, consequentemente, não se recomenda a utilização de dabigatrano etexilato nesta população. É contraindicado no compromisso hepático ou doença hepática que possa ter qualquer impacto na sobrevivência (ver secção 4.3).

#### Interação com indutores da gp-P

A administração concomitante com indutores da gp-P pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas do dabigatrano, devendo ser evitada (ver secções 4.5 e 5.2).

#### Doentes com síndrome antifosfolipídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACOaD): dabigatrano etexilato não é recomendado em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolipídica. O tratamento com ACOaD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K em especial para os doentes triplo-positivos (para a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I).

#### 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, o que corresponde a um aumento de 29 % e 27 % no risco relativo para o dabigatrano em comparação com a varfarina. Independentemente da terapêutica, o risco absoluto de enfarte do miocárdio mais elevado foi encontrado nos seguintes subgrupos, com risco relativo semelhante: doentes com enfarte de miocárdio prévio, doentes com idade  $\geq$  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 de enfarte do miocárdio mais elevado em doentes em tratamento concomitante com AAS e clopidogrel ou só clopidogrel.

Nos três estudos clínicos de TVP/EP de fase III com controlo ativo foi notificada uma maior incidência de EM nos doentes tratados com 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 controlado 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 tratados com dabigatrano etexilato e de 0,2 % nos que receberam placebo.

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

A eficácia e segurança não foram estabelecidas para a TVP/EP em doentes 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 possa estar afetada, deve ser considerada a utilização de um anticoagulante com administração por via parentérica.

#### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações a nível do transporte

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

Quando o dabigatrano é administrado concomitantemente com fortes inibidores da gp-P, deve ser feita uma monitorização clínica rigorosa (com pesquisa de sinais de hemorragia ou anemia), exceto se especificamente descrito em contrário. As reduções de dose podem ser necessárias 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**

<u>Inibidores da gp-P</u>	
<i>Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3)</i>	
Cetoconazol	O cetoconazol aumentou os valores totais da $AUC_{0-\infty}$ e $C_{max}$ do dabigatrano em 2,38 vezes e 2,35 vezes, respetivamente, após uma dose oral única de 400 mg, e em 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 são administrados na mesma altura, os valores da $AUC_{0-\infty}$ e da $C_{max}$ do dabigatrano total aumentaram em cerca de 2,4 vezes e 2,3 vezes, respetivamente, após doses múltiplas de 400 mg de dronedarona duas vezes ao dia, e em cerca de 2,1 vezes e 1,9 vezes, respetivamente, após uma dose única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	Com base em resultados <i>in vitro</i> , pode ser esperado um efeito similar como com o cetoconazol.
Glecaprevir + pibrentasvir	A utilização concomitante de dabigatrano etexilato com o tratamento de associação com dose fixa dos inibidores da gp-P, glecaprevir + pibrentasvir, demonstrou aumentar a exposição ao dabigatrano, podendo resultar num aumento do risco de hemorragia.
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	

Tacrolímus	<i>In vitro</i> , o tacrolímus demonstrou atividade semelhante no efeito inibidor da gp-P relativamente ao itraconazol e ciclosporina. O dabigatrano etexilato não foi clinicamente estudado juntamente com o tacrolímus. Contudo, dados clínicos limitados de outro substrato da gp-P (everolímus) sugerem que a inibição da gp-P com o tacrolímus é mais fraca do que a observada com inibidores fortes da gp-P.
<i>Precauções a ter 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 <math>C_{max}</math> e a AUC do dabigatrano foram aumentadas, mas a magnitude desta alteração difere dependendo da altura da administração e da formulação do verapamilo (ver secções 4.2 e 4.4).</p> <p>O maior aumento da exposição ao dabigatrano foi observado com a primeira dose de uma formulação de libertação imediata de verapamilo, administrada uma hora antes da toma de dabigatrano etexilato (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 2,8 vezes e da AUC em cerca de 2,5 vezes). O efeito foi progressivamente reduzido com a administração de uma formulação de libertação prolongada (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,9 vezes e da AUC em cerca de 1,7 vezes) ou administração de múltiplas doses de verapamilo (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,6 vezes e da AUC em cerca de 1,5 vezes).</p> <p>Não foi observada interação significativa quando o verapamilo foi administrado 2 horas após o dabigatrano etexilato (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,1 vezes e da AUC em cerca de 1,2 vezes). Isto é explicado pela completa absorção do dabigatrano após 2 horas.</p>
Amiodarona	Quando dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com uma dose única oral de 600 mg de amiodarona, a extensão e taxa de absorção da amiodarona e do seu metabolito ativo DEA permaneceram essencialmente inalteradas. A AUC e a $C_{max}$ do dabigatrano aumentaram em cerca de 1,6 vezes e 1,5 vezes, respetivamente. Tendo em conta a longa semivida da amiodarona, poderá existir um potencial para uma interação durante semanas após a descontinuação da amiodarona (ver secções 4.2 e 4.4).
Quinidina	A quinidina foi administrada em doses de 200 mg a cada 2 horas até uma dose total de 1 000 mg. O dabigatrano etexilato foi administrado duas vezes ao dia durante 3 dias consecutivos, tendo no 3.º dia sido administrado com ou sem quinidina. Os valores da $AUC_{\tau,ss}$ e $C_{max,ss}$ do dabigatrano foram aumentados 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 ao dia) foi administrada concomitantemente com dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, foi observado um aumento da AUC em cerca de 1,19 vezes e da $C_{max}$ em cerca de 1,15 vezes.
Ticagrelor	<p>Quando uma dose única de 75 mg de dabigatrano etexilato foi administrada simultaneamente com uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor, a AUC e a <math>C_{max}</math> do dabigatrano foram aumentadas em 1,73 vezes e 1,95 vezes, respetivamente. Após doses múltiplas de 90 mg de ticagrelor duas vezes ao dia, o aumento da exposição ao dabigatrano é de 1,56 vezes e 1,46 vezes para a <math>C_{max}</math> e para a AUC, respetivamente.</p> <p>A administração concomitante de uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor e 110 mg de dabigatrano etexilato (no estado estacionário) aumentou a <math>AUC_{\tau,ss}</math> e a <math>C_{max,ss}</math> do dabigatrano em 1,49 vezes e 1,65 vezes, respetivamente, em comparação à administração isolada de dabigatrano etexilato. Quando uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor foi administrada 2 horas após a administração de 110 mg de dabigatrano etexilato (no estado estacionário), o aumento da <math>AUC_{\tau,ss}</math> e da <math>C_{max,ss}</math> do dabigatrano foi reduzido para 1,27 vezes e 1,23 vezes,</p>

	<p>respetivamente, em comparação à administração isolada de dabigatrano etexilato. Esta administração escalonada é a administração recomendada para iniciar o ticagrelor com uma dose de carga.</p> <p>A administração concomitante de 90 mg de ticagrelor duas vezes ao dia (dose de manutenção) com 110 mg de dabigatrano etexilato aumentou a <math>AUC_{\tau,ss}</math> e a <math>C_{max,ss}</math> ajustadas do dabigatrano em 1,26 vezes e 1,29 vezes, respetivamente, em comparação à administração isolada de dabigatrano etexilato.</p>
Posaconazol	O posaconazol também inibe a gp-P em certa medida, todavia, não foi ainda clinicamente estudado. Deve ser tida precaução na administração concomitante de dabigatrano etexilato com posaconazol.
<i><u>Indutores da gp-P</u></i>	
<i>A utilização concomitante deve ser evitada.</i>	
P. ex.: rifampicina, hipericão, carbamazepina ou fenitoína	<p>É previsível que a administração concomitante resulte na diminuição das concentrações de dabigatrano.</p> <p>A pré-dosagem com o indutor rifampicina a uma dose de 600 mg uma vez ao dia durante 7 dias diminuiu o pico total e a exposição total do dabigatrano em 65,5 % e 67 %, respetivamente. Ao 7.º dia após o fim do tratamento com a rifampicina, o efeito indutor foi diminuído, resultando numa exposição de dabigatrano próxima à da referência. Não foi observado nenhum aumento da biodisponibilidade após mais 7 dias.</p>
<i><u>Inibidores da protease, tais como ritonavir</u></i>	
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	
P. ex.: ritonavir e as suas combinações com outros inibidores da protease	Estes afetam a gp-P (quer como inibidores quer como indutores). Estes não foram estudados e consequentemente não são recomendados para tratamento concomitante com dabigatrano etexilato.
<i><u>Substrato da gp-P</u></i>	
Digoxina	Num estudo realizado com 24 indivíduos saudáveis, quando dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com digoxina, não foram observadas alterações na exposição de digoxina nem alterações clinicamente significativas na exposição do dabigatrano.

#### Medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

Não existe experiência, ou a experiência existente é limitada, relativamente aos seguintes tratamentos que podem aumentar o risco de hemorragia quando utilizados concomitantemente com o dabigatrano etexilato: anticoagulantes, tais como 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, tais como antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano e sulfimpirazona (ver secção 4.4).

A partir dos dados recolhidos do estudo de fase III RE-LY (ver secção 5.1) foi observado que a utilização concomitante de outros anticoagulantes orais ou parentéricos aumenta as taxas de hemorragia *major* em aproximadamente 2,5 vezes, tanto com o dabigatrano etexilato como com a varfarina, principalmente relacionado com situações de mudança de um anticoagulante para outro (ver secção 4.3). Além disso, a utilização concomitante de antiplaquetários, AAS ou clopidogrel duplica aproximadamente a taxa de hemorragia *major*, tanto com o dabigatrano etexilato como com 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**

AINE	Os AINE utilizados em analgesia de curta duração mostraram não estar associados a um risco aumentado de hemorragia, quando administrados em conjunto com dabigatrano etexilato. Com a utilização crónica no estudo RE-LY, os AINE aumentaram o risco de hemorragia em aproximadamente 50 %, tanto com o dabigatrano etexilato como com a varfarina.
Clopidogrel	Em voluntários jovens do sexo masculino, a administração concomitante de dabigatrano etexilato e clopidogrel, quando comparada com o clopidogrel em monoterapia, não resultou num prolongamento adicional dos tempos de hemorragia capilar. Adicionalmente, os valores da $AUC_{\tau,ss}$ e $C_{max,ss}$ do dabigatrano e os tempos de coagulação para medição do efeito do dabigatrano, ou a inibição da agregação plaquetária como medida do efeito do clopidogrel, permaneceram essencialmente inalterados, comparando o tratamento combinado com as respetivas monoterapias. Com uma dose de carga de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, os valores da $AUC_{\tau,ss}$ e $C_{max,ss}$ do dabigatrano foram aumentados cerca de 30-40 % (ver secção 4.4).
AAS	A administração concomitante de AAS e 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia pode aumentar o risco de qualquer hemorragia 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, tais como a enoxaparina e dabigatrano etexilato, não foi especificamente investigada. Após substituição terapêutica de um tratamento de 3 dias com 40 mg de enoxaparina administrada uma vez ao dia por via subcutânea, a exposição ao dabigatrano, 24 horas após a última dose de enoxaparina, foi ligeiramente menor do que a encontrada após a administração exclusiva de dabigatrano etexilato (dose única de 220 mg). Foi observada uma atividade anti-FXa/FIIa mais elevada após a administração de dabigatrano etexilato, antecedido de tratamento com enoxaparina, comparativamente à encontrada após tratamento exclusivo com o dabigatrano etexilato. Considera-se que este facto se deve ao efeito de sobreposição do tratamento com a enoxaparina, sendo considerado clinicamente não relevante. Outros testes de anticoagulação relacionados com o dabigatrano não foram significativamente alterados pelo tratamento prévio com enoxaparina.

## Outras interações

**Tabela 11: Outras interações**

<u><i>Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN)</i></u>	
ISRS, ISRSN	Os ISRS e os ISRSN aumentaram o risco de hemorragia no RE-LY, em todos os grupos de tratamento.
<u><i>Substâncias que influenciam o pH gástrico</i></u>	
Pantoprazol	Quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com pantoprazol, observou-se uma diminuição de, aproximadamente, 30 % na AUC do dabigatrano. O pantoprazol e outros inibidores da bomba de prótons (IBP) foram administrados concomitantemente com dabigatrano etexilato em ensaios clínicos e o tratamento concomitante com IBP não demonstrou reduzir a eficácia de dabigatrano etexilato.
Ranitidina	A administração de ranitidina juntamente com dabigatrano etexilato não teve um efeito clínico relevante na extensão da absorção do dabigatrano.

### Interações relacionadas com dabigatrano etexilato e com o perfil metabólico de 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. Assim, 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

Mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar durante o tratamento com o dabigatrano etexilato.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do dabigatrano etexilato em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco 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 relativos ao efeito do dabigatrano em recém-nascidos durante a amamentação.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com o dabigatrano etexilato.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos.

Em estudos em animais foi observado um efeito na fertilidade feminina, na forma de diminuição nas implantações e aumento na perda pré-implantação, com 70 mg/kg (representando um nível de exposição plasmática 5 vezes superior ao dos doentes). Não foram observados outros efeitos na fertilidade feminina. Não houve qualquer influência na fertilidade masculina. Foi observada, em ratos e em coelhos, uma diminuição no peso corporal fetal e na viabilidade embriofetal, juntamente com um aumento nas alterações fetais, com doses que foram tóxicas para as mães (representando um nível de exposição plasmática 5-10 vezes superior ao dos doentes). Nos estudos pré e pós-natal foi observado um aumento na mortalidade fetal em doses que foram 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 em cerca de 64 000 doentes, dos quais cerca de 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 a curto prazo até 42 dias), 22 % dos doentes com fibrilhação auricular tratados para a prevenção do AVC e do embolismo sistêmico (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 14 % dos doentes tratados a curto prazo para a artroplastia eletiva da anca ou do joelho, 16,6 % dos doentes com fibrilhação auricular tratados a longo prazo para a prevenção do AVC e do embolismo sistêmico e em 14,4 % dos doentes adultos tratados para TVP/EP. Além disso, ocorreu hemorragia em 19,4 % dos doentes do ensaio clínico REMEDY 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 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 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 12 apresenta as reações adversas identificadas nos estudos e nos dados de pós-comercialização nas indicações: prevenção primária do TEV após artroplastia 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. 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 12: Reações adversas**

	Frequência		
CSO / Termo preferencial	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	Raros	Pouco frequentes	Raros
Diminuição do hematócrito	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Neutropenia	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Agranulocitose	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade ao fármaco	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Erupção cutânea	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Prurido	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Reação anafilática	Raros	Raros	Raros
Angioedema	Raros	Raros	Raros
Urticária	Raros	Raros	Raros
Broncospasmo	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso			
Hemorragia intracraniana	Raros	Pouco frequentes	Raros
Vasculopatias			
Hematoma	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Ferida hemorrágica	Pouco frequentes	-	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Epistaxe	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Hemoptise	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais			
Hemorragia gastrointestinal	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Dor abdominal	Raros	Frequentes	Pouco frequentes
Diarreia	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Dispepsia	Raros	Frequentes	Frequentes
Náuseas	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Hemorragia retal	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Hemorragia hemorroidal	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera esofágica	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Gastroesofagite	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes

Doença do refluxo gastroesofágico	Raros	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Vômitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Disfagia	Raros	Pouco frequentes	Raros
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	Raros	Pouco frequentes
Hiperbilirrubinemia	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Hemorragia cutânea	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Alopecia	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Hemartroses	Pouco frequentes	Raros	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias			
Hemorragia geniturinária, incluindo hematúria	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Hemorragia no local de injeção	Raros	Raros	Raros
Hemorragia no local de inserção do cateter	Raros	Raros	Raros
Perda hemorrágica	Raros	-	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Hemorragia traumática	Pouco frequentes	Raros	Pouco frequentes
Hemorragia no local de incisão	Raros	Raros	Raros
Hematoma pós-intervenção	Pouco frequentes	-	-
Hemorragia pós-intervenção	Pouco frequentes	-	
Anemia pós-operatória	Raros	-	-
Perda hemorrágica pós-intervenção	Pouco frequentes	-	-
Secreções pela ferida	Pouco frequentes	-	-
Procedimentos cirúrgicos e médicos			
Drenagem da ferida	Raros	-	-
Drenagem pós-intervenção	Raros	-	-

## Descrição de 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 a 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.: gastrointestinal e genit urinária) foram observadas mais frequentemente durante o tratamento a longo prazo com dabigatrano etexilato em comparação com o tratamento com AVK. Assim, além da monitorização clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito são muito importantes para detetar o sangue oculto. O risco de hemorragia pode ser superior em determinados grupos de doentes, p. ex.: entre os doentes com compromisso renal moderado e/ou sob tratamento concomitante que afete a hemóstase ou inibidores fortes da gp-P (ver secção 4.4 Risco hemorrágico). As complicações hemorrágicas podem manifestar-se sob a forma de fraqueza, palidez, tonturas, dor de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável.

Foram notificadas complicações hemorrágicas conhecidas associadas ao dabigatrano etexilato, tais como a 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, idarucizumab, em caso de hemorragia incontável (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 para prevenção do tromboembolismo venoso em 2 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	1866(100,0)	1825(100,0)	1848 (100,0)
Hemorragia <i>major</i>	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualquer hemorragia	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

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

A tabela 14 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 14: Acontecimentos hemorrágicos num estudo que avaliou a prevenção do AVC tromboembólico e do 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	6015	6076	6022
Hemorragia <i>major</i>	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 <i>minor</i>	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Hemorragia de qualquer tipo	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 também tiveram uma menor taxa total de hemorragia, estatisticamente significativa. Os indivíduos aleatorizados para dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia tiveram um risco de hemorragias *major* significativamente menor, em comparação com a varfarina (taxa de risco 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). Os indivíduos aleatorizados para dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia tiveram um risco de hemorragia gastrointestinal *major* significativamente maior, em comparação com a varfarina (taxa de risco 1,48 [ $p = 0,0005$ ]). Este efeito foi principalmente observado em doentes com idade  $\geq 75$  anos.

O benefício clínico do dabigatrano na prevenção do AVC e do embolismo sistêmico e o menor risco de hemorragia intracraniana comparativamente à varfarina mantém-se nos subgrupos específicos, como, p. ex.: comprometimento renal, idade e utilização de medicação concomitante, como antiplaquetários ou inibidores da gp-P. Enquanto alguns subgrupos de doentes estão em risco aumentado de hemorragia *major* quando tratados com um anticoagulante, o risco adicional de hemorragia para o dabigatrano deve-se à hemorragia gastrointestinal, normalmente observada nos primeiros 3-6 meses após o início da terapêutica com dabigatrano etexilato.

#### *Tratamento da TVP e da EP e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos (tratamento TVP/EP)*

A tabela 15 apresenta os acontecimentos hemorrágicos nos estudos principais 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 de qualquer hemorragia foram considerados significativamente inferiores aos da varfarina, com um nível de alfa nominal de 5 %.

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

	Dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina	Taxa de risco vs. varfarina (Intervalo de confiança de 95 %)
Doentes incluídos na análise de segurança	2456	2462	
Acontecimentos hemorrágicos <i>major</i>	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)

Foram registados acontecimentos hemorrágicos ocorridos a partir da primeira toma de dabigatrano etexilato ou varfarina após a interrupção da terapêutica parentérica (período de tratamento apenas oral). Isto inclui todos os acontecimentos hemorrágicos que ocorreram durante o tratamento com dabigatrano etexilato. Foram incluídos todos os acontecimentos hemorrágicos que ocorreram durante o tratamento com varfarina, exceto os que ocorreram durante o período de sobreposição da varfarina com a terapêutica parentérica.

A tabela 16 apresenta acontecimentos hemorrágicos no estudo principal RE-MEDY sobre a prevenção da TVP e da EP. Alguns acontecimentos hemorrágicos (hemorragia *major* ou clinicamente relevante ou hemorragia de qualquer tipo) foram significativamente inferiores em doentes tratados com dabigatrano etexilato comparativamente aos tratados com varfarina, com um nível de confiança alfa de 5 %.

**Tabela 16: Acontecimentos hemorrágicos no estudo RE-MEDY sobre a prevenção da TVP e da EP**

	Dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina	Taxa de risco vs. varfarina (Intervalo de confiança de 95 %)
Doentes tratados	1430	1426	
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 coorte de tratamento

A tabela 17 apresenta acontecimentos hemorrágicos no estudo principal RE-SONATE sobre a prevenção da TVP e da EP. A taxa da combinação de hemorragia *major* e hemorragia clinicamente relevante e a taxa de hemorragia de qualquer tipo foram significativamente inferiores em doentes a receber placebo comparativamente aos tratados com dabigatrano etexilato, com um nível de alfa nominal de 5 %.

**Tabela 17: Acontecimentos hemorrágicos no estudo RE-SONATE sobre a prevenção da TVP e da EP**

	Dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Placebo	Taxa de risco vs. varfarina (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 ocorreu qualquer acontecimento em nenhum dos tratamentos

### Agranulocitose e neutropenia

Agranulocitose e neutropenia foram muito raramente notificadas durante a utilização pós-aprovação de dabigatrano etexilato. Dado que as reações adversas são notificadas no âmbito da vigilância pós-comercialização a partir de uma população de tamanho incerto, 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 a agranulocitose e 5 acontecimentos por 1 milhão de doentes-ano para a neutropenia.

### População pediátrica

A segurança do dabigatrano etexilato no tratamento de TEV e na prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos foi estudada em dois ensaios de fase III (DIVERSITY e 1 160.108). 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 apropriada à idade.

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

Ao todo, 26 % dos doentes pediátricos tratados com dabigatrano etexilato para TEV e para a prevenção de TEV recorrentes sofreram reações adversas.

### Lista tabelada de reações adversas

A tabela 18 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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 de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Anemia	Frequentes
Diminuição da hemoglobina	Pouco frequentes
Trombocitopenia	Frequentes
Diminuição do hematócrito	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
Broncospasmo	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 retal	Pouco frequentes
Hemorragia hemorroidal	Desconhecido
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera esofágica	Desconhecido
Gastroesofagite	Pouco frequentes
Doença do refluxo gastroesofágico	Frequentes
Vômitos	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 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 hematuria	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Hemorragia no local de 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 de 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, 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 tem de ser descontinuado e investigada a origem da hemorragia. Dependendo da situação clínica deve ser realizado tratamento de suporte adequado, tal como hemóstase cirúrgica e reposição da volemia, de acordo com o critério do médico.

Para situações em doentes adultos onde é necessária a rápida reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, encontra-se disponível o agente específico de reversão (idarucizumab) antagonista do efeito farmacodinâmico do dabigatrano. A eficácia e segurança do idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Concentrados de fatores de coagulação (ativados ou não ativados) ou o fator VIIa recombinante poderão ser considerados. Existe alguma evidência experimental que apoia o papel destes medicamentos na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, mas os dados sobre a sua utilidade em âmbito clínico, bem como sobre o possível risco de tromboembolismo de *rebound* são muito limitados. Os testes de coagulação podem não ser fiáveis após a administração dos concentrados de fatores de coagulação sugeridos. Recomenda-se precaução aquando da interpretação destes testes. Deverá também ser considerada a administração de concentrados de plaquetas na presença de trombocitopenia ou em casos em que tenham sido utilizados medicamentos antiplaquetários de ação prolongada. Todo o tratamento sintomático deve ser administrado de acordo com a decisão médica.

Dependendo da disponibilidade local, uma consulta junto de um especialista em coagulação deverá ser considerada no 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 previne a formação de trombos. O dabigatrano inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

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

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

O teste quantitativo de TT diluído (dT<sub>T</sub>) calibrado fornece uma estimativa da concentração plasmática do dabigatrano, que pode ser comparada às concentrações plasmáticas esperadas de dabigatrano. Quando o teste de dT<sub>T</sub> calibrado fornece um resultado da concentração plasmática de dabigatrano abaixo ou no limite da quantificação, deve ser considerado um teste 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 é um teste que se encontra largamente disponível e fornece uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com dabigatrano. No entanto, o teste de aPTT tem uma sensibilidade limitada e não é adequado para uma quantificação precisa do efeito anticoagulante, especialmente em presença de concentrações plasmáticas de dabigatrano elevadas. Apesar dos valores elevados de aPTT deverem ser interpretados com precaução, um valor elevado de aPTT indica que o doente está anticoagulado.

No geral, pode assumir-se que estas medições da atividade anticoagulante podem refletir os níveis de dabigatrano e podem fornecer uma orientação para a avaliação do risco de hemorragia, ou seja, excedendo o percentil 90 dos níveis de dabigatrano em vale ou um teste da coagulação como o aPTT medido em vale (para os limites de aPTT, ver secção 4.4, tabela 6) é considerado como estando associado a um risco de hemorragia aumentado.

#### Prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica

A média geométrica do pico da concentração plasmática do dabigatrano no estado estacionário (após o 3.º dia), medida aproximadamente 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 do 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 QD, a média geométrica da concentração de vale do dabigatrano, medida no fim do intervalo de dosagem, foi em média de 47,5 ng/ml, com um intervalo de 29,6-72,2 ng/ml (intervalo de percentis 25-75).

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

- o percentil 90 das concentrações plasmáticas de dabigatrano foi de 67 ng/ml, medido em vale (20-28 horas após a dose anterior) (ver secções 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 normal.

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

#### Prevenção do AVC e do 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 do dabigatrano no estado estacionário, medida aproximadamente 2 horas após a administração de 150 mg de dabigatrano etexilato administrado 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 do dabigatrano, medida de manhã, no fim do intervalo de dosagem (ou seja, 12 horas após a dose de 150 mg de dabigatrano da tarde), foi em média de 91,0 ng/ml, com um intervalo de 61,0-143 ng/ml (intervalo de percentis 25-75).

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

- o percentil 90 de 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 normal refere-se ao percentil 90 observado do prolongamento do ECT de 103 segundos,
- uma razão de aPTT superior a 2 vezes o limite superior normal (um prolongamento do aPTT de cerca de 80 segundos), em vale (10-16 horas após a dose anterior) reflete o percentil 90 das observações.

#### Tratamento da TVP e da EP e prevenção da TVP e da EP recorrente 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 plasmática em vale do dabigatrano, medida 10-16 horas após a toma da dose, no final do intervalo entre as doses (ou seja, 12 horas após a dose da noite 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). No tratamento da TVP e da EP, com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia,

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

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes tratados para a prevenção da TVP e EP recorrente com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Origem étnica*

Não foram observadas diferenças étnicas clinicamente relevantes entre 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, trombose venosa profunda 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 19). 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 19).

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

Não se verificaram quaisquer diferenças nos dados de eficácia e segurança entre homens e mulheres nos ensaios de fase 3.

Na população de doentes estudada do RE-MODEL e RE-NOVATE (5 539 doentes tratados), 51 % sofria concomitantemente de hipertensão, 9 % de diabetes, 9 % de doença arterial coronária e 20 % tinha antecedentes de insuficiência venosa. Nenhuma destas patologias demonstrou ter impacto nos efeitos do dabigatrano na prevenção de 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 19.

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

Os dados relativos a hemorragia grave são apresentados na tabela 21.

**Tabela 19: Análise do TEV *major* e mortalidade associada com TEV durante o período de tratamento dos estudos em 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
<b>RE-NOVATE (anca)</b>			
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	
<b>RE-MODEL (joelho)</b>			
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-MODEL e RE-NOVATE.**

Ensaio	Dabigatrano etexilato 220 mg uma vez ao dia	Dabigatrano etexilato 150 mg uma vez ao dia	Enoxaparina 40 mg
<b>RE-NOVATE (anca)</b>			
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	
<b>RE-MODEL (joelho)</b>			
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	1146	1163	1154
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 resulta do ensaio RE-LY (*Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) um estudo multicêntrico, multinacional, aleatorizado, de grupos paralelos, de duas doses de 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 em 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, um total de 18 113 doentes foi aleatorizado, com uma idade média de 71,5 anos e uma pontuação média de 2,1 na classificação CHADS<sub>2</sub>. 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 hemorragia intracraniana, 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, hemorragia intracraniana e hemorragia total, em comparação com a varfarina. Com esta dose, as taxas de hemorragia *major* foram comparáveis à varfarina. As taxas de enfarte do miocárdio foram ligeiramente aumentadas com o dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia e 150 mg duas vezes ao dia, em comparação com a 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 com o dabigatrano etexilato, em comparação com a varfarina.

As tabelas 22-24 apresentam detalhes dos principais resultados obtidos na população total:

**Tabela 22: Análise do primeiro acontecimento de AVC ou embolismo sistêmico (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	6015	6076	6022
AVC e/ou embolismo sistêmico			
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 <i>p</i>	<i>p</i> = 0,2721	<i>p</i> = 0,0001	

% refere-se à taxa de acontecimentos anuais

**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	6015	6076	6022
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 de acontecimentos anuais

**Tabela 24: Análise da mortalidade por todas as causas e da 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	6015	6076	6022
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 de acontecimentos anuais

As tabelas 25-26 apresentam os resultados do parâmetro de avaliação primário de eficácia e segurança nas 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 comparativamente à varfarina.

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

Parâmetro de avaliação	Dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia vs. varfarina	Dabigatrano etexilato 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* houve uma interação do efeito do tratamento e da idade. O risco relativo de hemorragia com o dabigatrano aumentou com a idade, comparativamente à varfarina. O risco relativo foi maior em doentes com idade ≥ 75 anos. A utilização concomitante de antiplaquetários, AAS ou clopidogrel duplicou aproximadamente as taxas MBE tanto com dabigatrano etexilato como com varfarina. Não houve interação significativa dos efeitos do tratamento com os subgrupos da função renal e da pontuação CHADS<sub>2</sub>.

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

Parâmetro de avaliação	Dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia vs. varfarina	Dabigatrano etexilato 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 de longo prazo do tratamento com dabigatrano, em doentes com fibrilhação auricular que completaram o estudo RE-LY).*

A extensão do estudo RE-LY (RELY-ABLE) forneceu informação adicional de segurança numa coorte de doentes que continuaram com a mesma dose de dabigatrano etexilato a que foram alocados no estudo RE-LY. Os doentes foram considerados elegíveis para o estudo RELY-ABLE se não tivessem suspenso permanentemente o medicamento em estudo no momento da sua visita final do estudo RE-LY. Os doentes incluídos continuaram a tomar a mesma dose de dabigatrano etexilato, com dupla ocultação, aleatoriamente alocada no RE-LY, durante até 43 meses de seguimento após o RE-LY (média do período total de seguimento RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 anos). Foram incluídos 5 897 doentes, correspondendo a 49 % dos doentes originalmente aleatorizados para tomar 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 RE-LY + RELY-ABLE), o perfil de segurança a longo prazo de dabigatrano etexilato foi confirmado para ambas as doses em estudo, 110 mg duas vezes ao dia e 150 mg duas vezes ao dia. Não foram observados novos dados de segurança.

As taxas de acontecimentos objetivos, incluindo hemorragias *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 prospetivamente (na sua segunda fase) dados de segurança e efetividade em doentes recentemente diagnosticados com FANV tratados com dabigatrano etexilato num contexto de mundo real. O estudo incluiu 4.859 doentes a tomarem dabigatrano etexilato (55 % tratados com 150 mg duas vezes ao dia, 43 % tratados com 110 mg duas vezes ao dia, 2 % tratados com 75 mg duas vezes ao dia). Os doentes foram seguidos por um período de 2 anos. As pontuações médias para CHADS<sub>2</sub> e HAS-BLED foram de 1,9 e 1,2, respetivamente. O tempo médio de seguimento sob terapêutica foi de 18,3 meses. Ocorreram hemorragias *major* em 0,97 por 100 doentes-ano. Foram notificadas hemorragias com risco de vida em 0,46 por 100 doentes-ano, hemorragias intracranianas em 0,17 por 100 doentes-ano, e hemorragias gastrointestinais 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 % de doentes tratados com 150 mg duas vezes ao dia, 16 % dos doentes tratados com 75 mg duas vezes ao dia) foi associado a um risco reduzido de acidente vascular cerebral isquémico (taxa de risco de 0,80; intervalo de confiança [IC] de 95 % de 0,67-0,96), hemorragia intracraniana (taxa de risco de 0,34, IC de 0,26-0,46), e mortalidade (taxa de risco de 0,86, IC de 0,77-0,96) e a aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (taxa de risco de 1,28; IC de 1,14-1,44) comparativamente com a varfarina. Não se observou qualquer diferença para a hemorragia *major* (taxa de risco de 0,97, IC de 0,88-1,07).

Estas observações num contexto de 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 (fase IIIb) prospetivo, aleatorizado, aberto, com ocultação em termos de parâmetro de avaliação (PROBE) para avaliar a terapêutica dupla com dabigatrano etexilato (110 mg ou 150 mg duas vezes ao dia) mais clopidogrel ou ticagrelor (antagonista de P2Y<sub>12</sub>) vs. terapêutica tripla com varfarina (ajustada em função de uma INR de 2,0-3,0) mais clopidogrel ou ticagrelor e AAS em 2 725 doentes com fibrilhação auricular não valvular que foram submetidos a ICP com colocação de *stent* (RE-DUAL PCI). Os doentes foram aleatorizados para dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia em terapêutica dupla, dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia em terapêutica dupla ou varfarina em terapêutica tripla. Os doentes idosos fora dos Estados Unidos ( $\geq 80$  anos de idade para todos os países,  $\geq 70$  anos de idade para o Japão) foram alocados aleatoriamente para dabigatrano etexilato 110 mg em terapêutica dupla ou para o grupo da varfarina em terapêutica tripla. O parâmetro de avaliação primário foi um parâmetro de avaliação combinado de hemorragias *major* com base nos critérios da ISTH ou em acontecimentos hemorrágicos não *major* clinicamente relevantes.

A incidência do parâmetro de avaliação primário foi de 15,4 % (151 doentes) no grupo de dabigatrano etexilato 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 a não inferioridade e  $p < 0,0001$  para a superioridade) e 20,2 % (154 doentes) no grupo de dabigatrano etexilato 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 25,7 % (196 doentes) no grupo da varfarina em terapêutica tripla correspondente (taxa de risco 0,72; IC 95 % 0,58; 0,88;  $p < 0,0001$  para a não inferioridade e  $p = 0,002$  para a superioridade). Como parte da análise descritiva, os acontecimentos hemorrágicos *major* com base nos critérios TIMI (trombólise no enfarte do miocárdio) foram mais baixos em ambos os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla em comparação com o 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 em 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 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 30 acontecimentos (3,9 %) no grupo da varfarina em terapêutica tripla correspondente (taxa de risco 0,51; IC 95 % 0,28; 0,93;  $p = 0,03$ ). Ambos os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla apresentaram taxas mais baixas de hemorragia intracraniana do que o grupo da varfarina em terapêutica tripla correspondente: 3 acontecimentos (0,3 %) no grupo de dabigatrano etexilato 110 mg em terapêutica dupla em comparação com 10 acontecimentos (1,0 %) no grupo da 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 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 8 acontecimentos (1,0 %) no grupo da varfarina em terapêutica tripla correspondente (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 à do grupo da varfarina em terapêutica tripla (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 houve diferenças estatísticas nos componentes individuais dos parâmetros de avaliação da 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 de P2Y<sub>12</sub> reduziu significativamente o risco de hemorragia vs. a varfarina em terapêutica tripla, com não inferioridade para o parâmetro de avaliação composto de acontecimentos tromboembólicos, em doentes com fibrilhação auricular que foram submetidos a ICP com colocação de *stent*.

#### Tratamento da TVP e da EP em adultos (tratamento da TVP/EP)

A eficácia e segurança foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, de grupos paralelos, replicados, o RE-COVER e o RE-COVER II. Estes estudos

compararam o dabigatrano etexilato (150 mg duas vezes ao dia) com a varfarina (INR alvo 2,0-3,0) em doentes com TVP e/ou EP aguda. 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 e/ou EP sintomática recorrente e morte associada durante os 6 meses de período de tratamento.

Nos estudos agrupados RE-COVER e RE-COVER II, um total de 5 153 doentes foi aleatorizado, dos quais foram tratados 5 107.

A duração do tratamento com dose fixa de dabigatrano foi de 174,0 dias, sem monitorização da coagulação. Para os doentes aleatorizados para o grupo da varfarina, o tempo médio do intervalo terapêutico (INR 2,0 a 3,0) foi de 60,6 %.

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

**Tabela 27: 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	2553	2554
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 da TVP e da EP recorrente em adultos (prevenção da TVP/EP)*

Foram realizados dois estudos aleatorizados, de grupos paralelos, com dupla ocultação, em doentes anteriormente tratados com terapêutica anticoagulante. O estudo RE-MEDY, controlado com varfarina, envolveu doentes sujeitos a tratamento durante 3 a 12 meses, com a necessidade de tratamento anticoagulante posterior, e o estudo RE-SONATE, controlado por placebo, envolveu doentes sujeitos a tratamento durante 6 a 18 meses com inibidores da vitamina K.

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

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

**Tabela 28: Análise dos parâmetros de avaliação primários e secundários da eficácia (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	1430	1426
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 aos 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
Mortalidade associada ao TEV	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Intervalo de confiança de 95 %	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Mortalidade 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 consistiu em avaliar a superioridade do dabigatrano etexilato comparativamente ao placebo na prevenção da TVP e/ou EP sintomática recorrente, em doentes que já tinham completado 6 a 18 meses de tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK). O tratamento

pretendido consistia em 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia sem necessidade de monitorização.

O estudo RE-SONATE demonstrou que o dabigatrano etexilato é superior ao placebo na prevenção da ocorrência da TVP e/ou EP sintomática recorrente, incluindo morte inexplicável, com uma redução do risco de 5,6 % a 0,4 % (redução relativa do risco de 92 % com base no risco relativo) 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 revelaram superioridade do dabigatrano etexilato comparativamente ao placebo.

O estudo incluiu um seguimento observacional durante 12 meses após a conclusão do tratamento. Após a interrupção do medicamento 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 *rebound*. No final do seguimento, a ocorrência de TEV em doentes tratados com dabigatrano etexilato foi de 6,9 % vs. 10,7 % entre os doentes do grupo placebo (taxa de risco de 0,61 (IC 95 %: 0,42; 0,88),  $p = 0,0082$ ).

**Tabela 29: Análise dos parâmetros de avaliação primários e secundários da eficácia (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
--------------------------------	------------	------------

### Ensaio clínico 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 recentemente submetidos a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica (ou seja, durante o período de internamento em curso) e doentes submetidos a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica há mais de 3 meses. Foram observados mais acontecimentos tromboembólicos (maioritariamente AVC e trombose de prótese valvular sintomática/assintomática) e mais acontecimentos hemorrágicos com o dabigatrano etexilato em comparação 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

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

#### Prevenção do AVC e do embolismo sistémico 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 o medicamento de referência contendo dabigatrano etexilato em todos os subgrupos da população pediátrica para a indicação de prevenção primária de TEV em doentes que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho e para a indicação de prevenção de AVC e de embolismo sistémico em doentes com FANV (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos

O estudo DIVERSITY foi realizado para demonstrar a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato comparativamente com o tratamento padrão de 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 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. Desses doentes, 176 foram tratados com dabigatrano etexilato e 90 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 do parâmetro de avaliação primário composto (resolução completa do trombo, livres de TEV recorrentes e livres de mortalidade relacionada com TEV). A correspondente diferença nas taxas demonstrou a não inferioridade do dabigatrano etexilato em relação ao tratamento padrão. Resultados consistentes também foram observados, de uma forma geral, nos diversos subgrupos: não houve diferenças significativas no efeito terapêutico nos subgrupos por idade, sexo, região e presença de determinados fatores de risco. Nos 3 grupos etários diferentes, a proporção de doentes que atingiram o parâmetro de avaliação primário de eficácia nos grupos do dabigatrano etexilato e do tratamento padrão, respetivamente, foi de 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 entre 12 e < 18 anos de idade.

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

Foi realizado um estudo prospetivo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, de coorte prospetiva de segurança de braço único e de fase III (1 160.108) 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 mais anticoagulação, devido à presença de um fator de risco clínico depois de terem concluído o tratamento inicial para TEV confirmado (durante, pelo menos, 3 meses) ou depois de terem concluído o estudo DIVERSITY, tiveram autorização para serem incluídos no estudo.

Os doentes elegíveis receberam doses ajustadas à idade e ao peso de uma formulação apropriada à idade (cápsulas, granulado revestido 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 incluíam 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 uma comissão de adjudicação independente em ocultação.

Ao todo, foram admitidos 214 doentes no estudo; entre eles, 162 doentes do grupo etário 1 (dos 12 até menos de 18 anos de idade), 43 doentes do grupo etário 2 (dos 2 até menos de 12 anos de idade) e 9 doentes do grupo etário 3 (desde o nascimento até menos de 2 anos de idade). Durante o período de tratamento, 3 doentes (1,4 %) sofreram 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 foi *minor*. Em 3 doentes (1,4 %), ocorreu um acontecimento hemorrágico *major* confirmado por adjudicação nos primeiros 12 meses. Relativamente a 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 a 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 do dabigatrano etexilato foi aproximadamente de 6,5 %.

Após a administração oral do dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético do dabigatrano no plasma é caracterizado por um rápido aumento nas concentrações plasmáticas, sendo a  $C_{max}$  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,

mostrando 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 em período pós-operatório devido a fatores contribuintes, como a anestesia, a paresia GI e os efeitos cirúrgicos independentes da formulação oral do medicamento. Num estudo posterior ficou demonstrado que a absorção lenta e retardada está geralmente presente apenas no dia da cirurgia. Nos dias subsequentes, a absorção do dabigatrano é rápida, sendo as concentrações plasmáticas de pico atingidas nas duas horas seguintes à administração do medicamento.

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

A  $C_{max}$  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 fórmula de referência da cápsula, se os péletes forem ingeridos sem o invólucro de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) da cápsula. A integridade das cápsulas de HPMC deve, por isso, ser sempre preservada na utilização clínica, de modo a evitar o 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 tecidular moderada.

### Biotransformação

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

O dabigatrano é sujeito a conjugação, originando acilglucoronidos farmacologicamente ativos. Existem 4 isómeros de posição, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucoronido, cada um dos quais contribuindo para menos de 10 % do total de dabigatrano plasmático. Apenas foi possível detetar vestígios de outros metabolitos através de métodos analíticos altamente sensíveis. O dabigatrano é primeiramente eliminado na urina na sua forma inalterada, a uma taxa aproximada de 100 ml/min, que corresponde à taxa de filtração glomerular.

### Eliminação

As concentrações plasmáticas do 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 12-14 horas. A semivida foi independente da dose. Caso a função renal esteja diminuída, a semivida é prolongada, 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 mais elevada em voluntários adultos com insuficiência renal moderada (ClCr entre 30 e 50 ml/min) do que naqueles sem insuficiência renal.

Num pequeno número de voluntários adultos com insuficiência renal grave (ClCr 10-30 ml/min), a exposição (AUC) do dabigatrano foi cerca de 6 vezes mais elevada, e a semivida aproximadamente

2 vezes mais prolongada do que as observadas numa população sem insuficiência renal (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

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

Taxa de filtração glomerular (ClCr.) [ml/min]	gMédio (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 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 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.

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

A mediana da ClCr no estudo RE-COVER foi de 100,3 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 em estado estacionário uma concentração plasmática pré-dose média 1,7 vezes e 3,4 vezes superior à dos doentes com ClCr > 80 ml/min, respetivamente. Foram observados valores semelhantes de ClCr 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 apresentaram uma ClCr > 50- < 80 ml/min, e 4,1 % e 4,8 % apresentaram uma 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 superior a 25 % na  $C_{max}$  quando comparados com indivíduos jovens.

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

### Compromisso hepático

Não se verificou alteração na exposição ao dabigatrano em 12 indivíduos adultos com insuficiência hepática moderada (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 % inferiores nos doentes adultos com peso corporal > 100 kg em comparação com os doentes com peso entre 50 e 100 kg. A maioria dos indivíduos (80,8 %) estava na categoria  $\geq 50$  kg e < 100 kg, não tendo sido detetada 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 e não é recomendado qualquer ajuste posológico. Nos doentes com fibrilhação auricular, os doentes do sexo feminino tiveram em média concentrações de vale e pós-dose superiores em 30 %. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

### Origem étnica

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

### População pediátrica

A administração oral de dabigatrano etexilato de acordo com o algoritmo de dosagem definido pelo protocolo resultou em exposição dentro do intervalo observado em adultos com TVP/EP. Com base na análise agrupada dos dados farmacocinéticos dos estudos DIVERSITY e 1 160.108, 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 dos 0 até < 2 anos de idade, 2 até < 12 anos de idade e 12 até < 18 anos de idade, respetivamente.

### Interações farmacocinéticas

Os estudos de interação *in vitro* não demonstraram 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 da 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 em estudos de dose repetida deveram-se ao efeito farmacodinâmico exagerado do dabigatrano.

Foi observado um efeito na fertilidade feminina expresso numa diminuição na implantação e num aumento da perda na pré-implantação quando administrada a dose de 70 mg/kg (5 vezes o nível de exposição plasmática em doentes). Em ratos e coelhos foi observada uma diminuição do peso e viabilidade fetais juntamente com um aumento nas variações fetais, em doses tóxicas para as mães (5 a 10 vezes o nível de exposição plasmática em doentes). Num estudo pré e pós-natal, foi observado um aumento na 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 com ratos Wister Han, a mortalidade esteve associada a acontecimentos hemorrágicos com exposições semelhantes, com ocorrência de hemorragia nos animais adultos. Nos ratos adultos e juvenis, a mortalidade considera-se relacionada com a atividade farmacológica exagerada do dabigatrano em associação com forças mecânicas durante a administração e o manuseamento. Os dados do estudo de toxicidade juvenil não indicaram um aumento da sensibilidade à toxicidade nem qualquer toxicidade específica para os 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 (sob a forma de mesilato), é persistente no ambiente.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Ácido tartárico (E334)  
Hipromelose (E464)  
Talco (E553b)  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Croscarmelose sódica (E468)  
Estearato de magnésio (E572)

#### Invólucro da cápsula

Dióxido de titânio (E171)  
Hipromelose (E464)

#### Tinta de impressão preta

Goma-laca (E904)  
Propilenoglicol (E1520)  
Óxido de ferro preto (E172)  
Hidróxido de potássio (E525)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos  
Frasco: Após a primeira abertura: 60 dias.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 10, 30, 60, 100 e 180 cápsulas numa embalagem exterior.

Blisters destacáveis para dose unitária de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 10x1, 30x1, 60x1, 100x1 e 180x1 cápsulas numa embalagem exterior.

Frasco de polipropileno com fecho resistente à abertura por crianças, contendo 60 cápsulas numa embalagem exterior.

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/007  
EU/1/22/1665/008  
EU/1/22/1665/009  
EU/1/22/1665/010  
EU/1/22/1665/011  
EU/1/22/1665/012  
EU/1/22/1665/013  
EU/1/22/1665/014  
EU/1/22/1665/015  
EU/1/22/1665/016  
EU/1/22/1665/026

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

Data da primeira autorização: 26 de maio de 2023.

### **10. DATA DA 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 etexilato Accord 150 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém mesilato de dabigatrano etexilato equivalente a 150 mg de dabigatrano etexilato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula (cápsula).

Cápsula de tamanho “0” (aprox. 22 x 8 mm), com uma cabeça branca opaca com a impressão “MD” e corpo branco opaco com a impressão “150” a tinta preta, contendo uma mistura de péletes de cor branca a amarelo claro e um granulado de cor amarelo claro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção do acidente 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 acidente isquémico transitório (AIT) prévios; idade  $\geq 75$  anos; insuficiência cardíaca (NYHA Classe  $\geq$  II); diabetes mellitus; hipertensão.

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP), e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos.

Tratamento de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos, desde o momento em que a criança é capaz de engolir alimentos moles até menos de 18 anos de idade.

Para as formas de dosagem apropriadas à idade, ver secção 4.2.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Dabigatrano etexilato Accord cápsulas pode ser utilizado em adultos e doentes pediátricos com 8 anos de idade ou mais que consigam engolir as cápsulas inteiras. Outras formas farmacêuticas podem ser mais adequadas para administração a esta população, tais como grânulos revestidos, os quais podem ser utilizados em crianças com menos de 12 anos assim que a criança consiga engolir alimentos moles.

Ao mudar de formulação, poderá ser necessário alterar a dose prescrita. A dose indicada na tabela da posologia da formulação em questão deve ser prescrita baseada no peso e na idade da criança.

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 e da EP recorrente em adultos (TVP/EP)

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

**Tabela 1: Doses recomendadas para prevenção do AVC na FA, TVP e EP**

	<b>Dose recomendada</b>
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 1 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 1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia, após tratamento com um anticoagulante parentérico durante, pelo menos, 5 dias
<b><u>Redução da dose recomendada</u></b>	
Doentes com idade $\geq$ 80 anos	A dose diária de 220 mg de dabigatrano etexilato tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia
Doentes que tomam concomitantemente verapamilo	
<b><u>Redução da dose a considerar</u></b>	
Doentes com idades entre os 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 aumentado de hemorragia	

Para a TVP/EP, a recomendação posológica de 220 mg de dabigatrano etexilato tomados como uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia é baseada em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e não foi estudada neste quadro clínico. Consultar 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 advertidos a contactar imediatamente o seu médico para que possam mudar para outro tratamento alternativo aceitável para prevenção do AVC e do embolismo sistémico associado à fibrilhação auricular ou para 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 nesta faixa etária:

- A função renal deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (ClCr) antes do início do tratamento com dabigatrano etexilato, de modo a excluir os doentes com compromisso renal grave (ou seja, ClCr  $< 30$  ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).
- A função renal deve igualmente ser avaliada quando se suspeitar de um declínio 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 mais frequentemente, se necessário, nas situações clínicas em que exista suspeita de 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 de dabigatrano etexilato nas indicações prevenção do AVC na FA, TVP e EP é indicada na tabela 2.

**Tabela 2: Duração de utilização para prevenção do AVC na FA e TVP/EP**

<b>Indicação</b>	<b>Duração de utilização</b>
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 relativamente ao risco de hemorragia (ver secção 4.4). O tratamento de curta duração (pelo menos 3 meses) deve ter por base fatores de risco transitórios (p. ex.: cirurgia recente, traumatismo, imobilização) e o tratamento prolongado deve ter por base fatores de risco permanentes ou a presença de TVP ou EP idiopáticos.

### Omissão de dose

Uma dose de dabigatrano etexilato que tenha sido esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas antes da hora da próxima dose. Após esse período, a dose que foi esquecida já não deve ser tomada.

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, como dispepsia (ver secção 4.8).

### Substituição

De dabigatrano etexilato por anticoagulantes administrados por via parentérica:

Recomenda-se um tempo de espera de 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 tratamento com dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0-2 horas antes da hora em que seria administrada a próxima dose da terapêutica que está a ser substituída, ou na altura em que esta terapêutica é suspensa, nos casos 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 ajustado com base na ClCr, tal como se segue:

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

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

#### Cardioversão (prevenção do AVC na FA)

Os doentes podem continuar a terapêutica com dabigatrano etexilato enquanto sujeitos a cardioversão.

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

Pode ser efetuada a ablação por cateter nos doentes a serem tratados com dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia.

O tratamento com dabigatrano etexilato não necessita de ser interrompido (ver secção 5.1).

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

Os doentes com fibrilhação auricular não valvular que são submetidos a ICP com colocação de *stent* podem ser tratados com dabigatrano etexilato em associação com antiagregantes plaquetários depois de se ter atingido a hemóstase (ver secção 5.1).

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Para alterações de dose nesta população, ver tabela 1 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). Os ajustes posológicos devem ser definidos de acordo com o critério do médico, após avaliação do potencial benefício e risco para cada doente (ver tabela 1 acima). Um teste de coagulação (ver secção 4.4) pode ajudar a identificar os doentes com risco aumentado de hemorragia em resultado da excessiva exposição ao dabigatrano. Quando é identificada excessiva exposição ao dabigatrano em doentes com risco aumentado de hemorragia, é recomendada uma dose reduzida de 220 mg, tomando 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, devido ao elevado risco de hemorragia gastrointestinal *major* (ver tabela 1 acima e a secção 4.4), poderá ser considerada uma redução de dose.

##### *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 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, tomando 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, tomando uma cápsula de 110 mg duas vezes ao dia (ver secções 4.4 e 5.2). Nos doentes com compromisso renal é recomendada monitorização clínica rigorosa.

*Utilização concomitante de dabigatrano etexilato com inibidores fracos a moderados da glicoproteína-P (gp-P), tais como amiodarona, quinidina ou verapamilo*

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

São recomendadas reduções de dose nos doentes que recebam concomitantemente verapamilo (ver tabela 1 acima e secções 4.4 e 4.5). Neste caso, dabigatrano etexilato e o verapamilo deverão ser tomados em simultâneo.

#### *Peso*

Não é necessário proceder a ajustes posológicos (ver secção 5.2), no entanto, é recomendada uma monitorização clínica rigorosa em doentes com peso corporal < 50 kg (ver secção 4.4).

#### *Sexo*

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

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

### **Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos**

Para o tratamento de TEV em doentes pediátricos, o tratamento deve ser iniciado após 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 corresponder o mais possível a 12 horas.

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

Não é possível fazer qualquer recomendação posológica para combinações de peso e idade não indicadas na tabela da posologia.

**Tabela 3: Doses única e total diárias de dabigatrano etexilato em miligramas (mg) por peso em quilogramas (kg) e em função da idade em anos do doente**

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

Doses únicas que requerem a combinação 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 mais uma cápsula de 150 mg ou

	uma cápsula de 110 mg mais duas cápsulas de 75 mg
220 mg:	duas cápsulas de 110 mg
185 mg:	uma cápsula de 75 mg mais uma cápsula de 110 mg
150 mg:	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, deve calcular-se a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando a fórmula de Schwartz (verificar com o laboratório local qual o método utilizado para a avaliação da creatinina).

O tratamento com dabigatrano etexilato é contraindicado em doentes pediátricos com uma TFGe <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver secção 4.3).

Os doentes com uma TFGe ≥50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 exista suspeita de que a função renal possa diminuir ou deteriorar-se (por exemplo, hipovolemia, desidratação e com determinados medicamentos concomitantes, etc.).

#### Duração de utilização

A duração do tratamento deve ser determinada individualmente com base na avaliação benefício-risco.

#### Omissão de dose

Uma dose de dabigatrano etexilato que tenha sido esquecida ainda pode ser tomada até 6 horas antes da hora da próxima dose. Após esse período, a dose esquecida deve ser omitida.

Nunca 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 e respetivos cuidadores devem ser instruídos a 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 um tempo de espera de 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 tratamento com dabigatrano etexilato deverá ser iniciado 0-2 horas antes da hora em que seria administrada a próxima dose da terapêutica que está a ser substituída, ou na altura em que esta terapêutica é suspensa, nos casos 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.

De AVK pelo dabigatrano etexilato:

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

### Modo de administração

Este medicamento é para administração por via oral.

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

Os doentes devem ser advertidos a não abrir a cápsula, devido ao risco aumentado de hemorragia (ver secções 5.2 e 6.6).

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) em doentes adultos
- TFGe < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em doentes pediátricos
- Hemorragia ativa clinicamente significativa
- Lesões ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo para hemorragia *major*. Estas podem incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou confirmação de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intraespiniais ou intracerebrais *major*
- Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, p. ex.: heparina não fracionada (HNF), heparina 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 tratamento de associação com dose fixa de 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).

Em ensaios clínicos, dabigatrano etexilato esteve associado a taxas mais elevadas de hemorragia gastrointestinal (GI) *major*. Foi observado um risco aumentado nos idosos ( $\geq 75$  anos) com uma dose de 150 mg duas vezes ao dia. Outros fatores de risco (ver também a tabela 4) incluem a medicação concomitante com inibidores da agregação plaquetária, tais como o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico (AAS) ou 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 de hemorragia.

**Tabela 4: Fatores que podem aumentar o risco de hemorragia**

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

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 uma gestão das complicações hemorrágicas, ver também secção 4.9.

### *Avaliação benefício-risco*

A presença de lesões, condições, procedimentos e/ou tratamento farmacológico (tais como AINE, antiplaquetários, ISRS ou ISRSN, ver secção 4.5), que aumentem significativamente o risco de hemorragia *major*, requer uma avaliação cuidadosa do benefício-risco. Dabigatrano etexilato só deve ser administrado se os benefícios forem superiores 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 os benefícios esperados forem superiores aos riscos de hemorragia.

### *Monitorização clínica rigorosa*

É recomendada uma monitorização clínica rigorosa durante todo o período de tratamento, procurando sinais de hemorragia ou anemia, especialmente se houver uma combinação de fatores de risco (ver tabela 4 acima). É preciso ter um cuidado especial quando dabigatrano etexilato for administrado concomitantemente com verapamilo, amiodarona, quinidina ou claritromicina (inibidores da gp-P) e, particularmente, nos acontecimentos hemorrágicos, em especial nos doentes com função renal diminuída (ver secção 4.5).

É recomendada uma monitorização clínica rigorosa dos doentes tratados concomitantemente com AINE, procurando sinais de hemorragia (ver secção 4.5).

### *Descontinuação de dabigatrano etexilato*

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

Se ocorrerem hemorragias graves, o tratamento deve ser descontinuado e a origem da hemorragia investigada, podendo ser considerada a utilização do agente específico de reversão (idarucizumab) em doentes adultos. A eficácia e segurança do idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas. 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 hemorragias gastrointestinais. No caso de doentes pediátricos, têm de ser seguidas as recomendações locais da rotulagem dos inibidores da bomba de protões.

### *Parâmetros laboratoriais de coagulação*

Embora, no geral, este medicamento não requeira a monitorização da anticoagulação de rotina, a medição da anticoagulação relacionada com o dabigatrano pode ser útil para detetar uma exposição excessiva ao dabigatrano em 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 informação útil, mas os resultados devem ser interpretados com precaução, devido à variabilidade interteste (ver secção 5.1).

O teste da razão normalizada internacional (INR) não é fiável em doentes a tomar dabigatrano etexilato e têm sido notificadas INR elevadas falso-positivas. Consequentemente, os testes da INR não deveriam ser executados.

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

**Tabela 5: 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)	Indicação
	Prevenção do AVC na Fa, e do TVP/EP
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x vezes o limite superior normal]	> 3
aPTT [x vezes o limite superior normal]	> 2
INR	Não deve ser realizado

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

#### Cirurgia e intervenções

Doentes em terapêutica com dabigatrano etexilato que sejam submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos têm risco aumentado de hemorragia. Consequentemente, intervenções cirúrgicas podem requerer a interrupção temporária do dabigatrano etexilato.

Os doentes podem continuar a terapêutica com dabigatrano etexilato enquanto sujeitos a cardioversão. O tratamento com dabigatrano etexilato (150 mg duas vezes ao dia) não necessita de ser interrompido em doentes a serem sujeitos a ablação por cateter da fibrilhação auricular (ver secção 4.2).

Deve ser tida precaução quando o tratamento é temporariamente interrompido para intervenções e deve ser garantida a monitorização da anticoagulação. A depuração do dabigatrano em doentes com insuficiência renal pode ser mais demorada (ver secção 5.2). Isto deve ser considerado antes de quaisquer procedimentos. 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 dabigatrano etexilato deve ser temporariamente interrompido. Quando é necessária a rápida reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, encontra-se disponível o agente específico de reversão (idarucizumab) do dabigatrano para doentes adultos. A eficácia e segurança do idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas.

A hemodiálise pode eliminar o dabigatrano.

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

#### Cirurgia/intervenções subagudas

Dabigatrano etexilato deve ser temporariamente interrompido. A 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 elevado risco de hemorragia ou em cirurgia *major*, onde pode ser necessária uma 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)	Dabigatrano etexilato deverá ser interrompido antes de cirurgia eletiva	
		Elevado risco 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 horas)

As regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para doentes pediátricos estão resumidas na 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 <sup>2</sup> )	Parar 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

Os procedimentos como a anestesia espinal podem requerer 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 remoção de um cateter, deve existir um intervalo de pelo menos 2 horas antes da administração da primeira dose de dabigatrano etexilato. Estes doentes devem ser frequentemente observados quanto a sinais e sintomas neurológicos de hematoma espinal ou epidural.

### Fase pós-operatória

Após um procedimento invasivo ou intervenção cirúrgica, o tratamento com dabigatrano etexilato deve ser retomado/iniciado o mais rapidamente possível, assim que a situação clínica o permita e a hemóstase adequada seja alcançada.

Doentes em risco de hemorragia ou doentes em risco de sobre-exposição, particularmente doentes com função renal diminuída (ver também tabela 4), 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

Nestes doentes, os dados disponíveis de eficácia e segurança do dabigatrano etexilato são limitados. Consequentemente, estes doentes devem ser tratados com precaução.

### Compromisso hepático

Os doentes com um aumento das enzimas hepáticas > 2 LSN foram excluídos dos principais ensaios clínicos. Não está disponível experiência de tratamento nesta subpopulação de doentes e, consequentemente, não se recomenda a utilização de dabigatrano etexilato nesta população. É contraindicado no compromisso hepático ou doença hepática que possa ter qualquer impacto na sobrevivência (ver secção 4.3).

### Interação com indutores da gp-P

A administração concomitante com indutores da gp-P pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas do dabigatrano, devendo ser evitada (ver secções 4.5 e 5.2).

### Doentes com síndrome antifosfolípídica

Os anticoagulantes orais de ação direta (ACoAD): dabigatrano etexilato não é recomendado em doentes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípídica. O tratamento com ACoAD pode estar associado a um aumento das taxas de acontecimentos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica com antagonistas da vitamina K em especial para os doentes triplo-positivos (para a presença dos anticorpos anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta2 glicoproteína I).

### 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, o que corresponde a um aumento de 29 % e 27 % no risco relativo para o dabigatrano em comparação com a varfarina. Independentemente da terapêutica, o risco absoluto de enfarte do miocárdio mais elevado foi encontrado nos seguintes subgrupos, com risco relativo semelhante: doentes com enfarte de miocárdio prévio, doentes com idade  $\geq 65$  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 de enfarte do miocárdio mais elevado em doentes em tratamento concomitante com AAS e clopidogrel ou só clopidogrel.

Nos três estudos clínicos de TVP/EP de fase III com controlo ativo foi notificada uma maior incidência de EM nos doentes tratados com 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 controlado 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 tratados com dabigatrano etexilato e de 0,2 % nos que receberam placebo.

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

A eficácia e segurança não foram estabelecidas para a TVP/EP em doentes 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 possa estar afetada, deve ser considerada a utilização de um anticoagulante com administração por via parentérica.

## Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações a nível do transporte

O dabigatrano etexilato é um substrato do transportador de efluxo da gp-P. É previsível que a administração concomitante com inibidores da gp-P (ver tabela 8) resulte num aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano.

Quando o dabigatrano é administrado concomitantemente com fortes inibidores da gp-P, deve ser feita uma monitorização clínica rigorosa (com pesquisa de sinais de hemorragia ou anemia), exceto se especificamente descrito em contrário. As reduções de dose podem ser necessárias 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**

<u>Inibidores da gp-P</u>	
<i>Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3)</i>	
Cetoconazol	O cetoconazol aumentou os valores totais da $AUC_{0-\infty}$ e $C_{max}$ do dabigatrano em 2,38 vezes e 2,35 vezes, respetivamente, após uma dose oral única de 400 mg, e em 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 são administrados na mesma altura, os valores da $AUC_{0-\infty}$ e da $C_{max}$ do dabigatrano total aumentaram em cerca de 2,4 vezes e 2,3 vezes, respetivamente, após doses múltiplas de 400 mg de dronedarona duas vezes ao dia, e em cerca de 2,1 vezes e 1,9 vezes, respetivamente, após uma dose única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	Com base em resultados <i>in vitro</i> , pode ser esperado um efeito similar como com o cetoconazol.
Glecaprevir + pibrentasvir	A utilização concomitante de dabigatrano etexilato com o tratamento de associação com dose fixa dos inibidores da gp-P, glecaprevir + pibrentasvir, demonstrou aumentar a exposição ao dabigatrano, podendo resultar num aumento do risco de hemorragia.
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	
Tacrolímus	<i>In vitro</i> , o tacrolímus demonstrou atividade semelhante no efeito inibidor da gp-P relativamente ao itraconazol e ciclosporina. O dabigatrano etexilato não foi clinicamente estudado juntamente com o tacrolímus. Contudo, dados clínicos limitados de outro substrato da gp-P (everolímus) sugerem que a inibição da gp-P com o tacrolímus é mais fraca do que a observada com inibidores fortes da gp-P.
<i>Precauções a ter 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 <math>C_{max}</math> e a AUC do dabigatrano foram aumentadas, mas a magnitude desta alteração difere dependendo da altura da administração e da formulação do verapamilo (ver secções 4.2 e 4.4).</p> <p>O maior aumento da exposição ao dabigatrano foi observado com a primeira dose de uma formulação de libertação imediata de verapamilo, administrada uma hora antes da toma de dabigatrano etexilato (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 2,8 vezes e da AUC em cerca de 2,5 vezes). O efeito foi progressivamente reduzido com a administração de uma formulação de libertação prolongada (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,9 vezes e da AUC em cerca de 1,7 vezes) ou administração de múltiplas doses de verapamilo (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,6 vezes e da AUC em cerca de 1,5 vezes).</p> <p>Não foi observada interação significativa quando o verapamilo foi administrado 2 horas após o dabigatrano etexilato (aumento da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,1 vezes e da AUC em cerca de 1,2 vezes). Isto é explicado pela completa absorção do dabigatrano após 2 horas.</p>
Amiodarona	<p>Quando dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com uma dose única oral de 600 mg de amiodarona, a extensão e taxa de absorção da amiodarona e do seu metabolito ativo DEA permaneceram essencialmente inalteradas. A AUC e a <math>C_{max}</math> do dabigatrano aumentaram em cerca de 1,6 vezes e 1,5 vezes, respetivamente. Tendo em conta a longa semivida da amiodarona, poderá existir um potencial para uma interação durante semanas após a descontinuação da amiodarona (ver secções 4.2 e 4.4).</p>
Quinidina	<p>A quinidina foi administrada em doses de 200 mg a cada 2 horas até uma dose total de 1 000 mg. O dabigatrano etexilato foi administrado duas vezes ao dia durante 3 dias consecutivos, tendo no 3.º dia sido administrado com ou sem quinidina. Os valores da <math>AUC_{\tau,ss}</math> e <math>C_{max,ss}</math> do dabigatrano foram aumentados em média 1,53 vezes e 1,56 vezes, respetivamente, com a administração concomitante de quinidina (ver secções 4.2 e 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Quando a claritromicina (500 mg duas vezes ao dia) foi administrada concomitantemente com dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, foi observado um aumento da AUC em cerca de 1,19 vezes e da <math>C_{max}</math> em cerca de 1,15 vezes.</p>
Ticagrelor	<p>Quando uma dose única de 75 mg de dabigatrano etexilato foi administrada simultaneamente com uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor, a AUC e a <math>C_{max}</math> do dabigatrano foram aumentadas em 1,73 vezes e 1,95 vezes, respetivamente. Após doses múltiplas de 90 mg de ticagrelor duas vezes ao dia, o aumento da exposição ao dabigatrano é de 1,56 vezes e 1,46 vezes para a <math>C_{max}</math> e para a AUC, respetivamente.</p> <p>A administração concomitante de uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor e 110 mg de dabigatrano etexilato (no estado estacionário) aumentou a <math>AUC_{\tau,ss}</math> e a <math>C_{max,ss}</math> do dabigatrano em 1,49 vezes e 1,65 vezes, respetivamente, em comparação à administração isolada de dabigatrano etexilato. Quando uma dose de carga de 180 mg de ticagrelor foi administrada 2 horas após a administração de 110 mg de dabigatrano etexilato (no estado estacionário), o aumento da <math>AUC_{\tau,ss}</math> e da <math>C_{max,ss}</math> do dabigatrano foi reduzido para 1,27 vezes e 1,23 vezes, respetivamente, em comparação à administração isolada de dabigatrano etexilato. Esta administração escalonada é a administração recomendada para iniciar o ticagrelor com uma dose de carga.</p> <p>A administração concomitante de 90 mg de ticagrelor duas vezes ao dia (dose de manutenção) com 110 mg de dabigatrano etexilato aumentou a <math>AUC_{\tau,ss}</math> e a <math>C_{max,ss}</math></p>

	ajustadas do dabigatrano em 1,26 vezes e 1,29 vezes, respetivamente, em comparação à administração isolada de dabigatrano etexilato.
Posaconazol	O posaconazol também inibe a gp-P em certa medida, todavia, não foi ainda clinicamente estudado. Deve ser tida precaução na administração concomitante de dabigatrano etexilato com posaconazol.
<u>Indutores da gp-P</u>	
<i>A utilização concomitante deve ser evitada.</i>	
P. ex.: rifampicina, hipericão, carbamazepina ou fenitoína	É previsível que a administração concomitante resulte na diminuição das concentrações de dabigatrano.  A pré-dosagem com o indutor rifampicina a uma dose de 600 mg uma vez ao dia durante 7 dias diminuiu o pico total e a exposição total do dabigatrano em 65,5 % e 67 %, respetivamente. Ao 7.º dia após o fim do tratamento com a rifampicina, o efeito indutor foi diminuído, resultando numa exposição de dabigatrano próxima à da referência. Não foi observado nenhum aumento da biodisponibilidade após mais 7 dias.
<u>Inibidores da protease, tais como ritonavir</u>	
<i>Utilização concomitante não recomendada</i>	
P. ex.: ritonavir e as suas combinações com outros inibidores da protease	Estes afetam a gp-P (quer como inibidores quer como indutores). Estes não foram estudados e conseqüentemente não são 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 exposição de digoxina nem alterações clinicamente significativas na exposição do dabigatrano.

### Medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

Não existe experiência, ou a experiência existente é limitada, relativamente aos seguintes tratamentos que podem aumentar o risco de hemorragia quando utilizados concomitantemente com dabigatrano etexilato: anticoagulantes, tais como 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, tais como antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano e sulfimpirazona (ver secção 4.4).

A partir dos dados recolhidos do estudo de fase III RE-LY (ver secção 5.1) foi observado que a utilização concomitante de outros anticoagulantes orais ou parentéricos aumenta as taxas de hemorragia *major* em aproximadamente 2,5 vezes, tanto com o dabigatrano etexilato como com a varfarina, principalmente relacionado com situações de mudança de um anticoagulante para outro (ver secção 4.3). Além disso, a utilização concomitante de antiplaquetários, AAS ou clopidogrel duplica aproximadamente a taxa de hemorragia *major*, tanto com o dabigatrano etexilato como com a varfarina (ver secção 4.4).

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

**Tabela 9: Interações com medicamentos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários**

AINE	Os AINE utilizados em analgesia de curta duração mostraram não estar associados a um risco aumentado de hemorragia, quando administrados em conjunto com dabigatrano etexilato. Com a utilização crónica no estudo RE-LY, os AINE aumentaram o risco de hemorragia em aproximadamente 50 %, tanto com o dabigatrano etexilato como com a varfarina.
Clopidogrel	Em voluntários jovens do sexo masculino, a administração concomitante de dabigatrano etexilato e clopidogrel, quando comparada com o clopidogrel em monoterapia, não resultou num prolongamento adicional dos tempos de hemorragia capilar. Adicionalmente, os valores da $AUC_{\tau,ss}$ e $C_{max,ss}$ do dabigatrano e os tempos de coagulação para medição do efeito do dabigatrano, ou a inibição da agregação plaquetária como medida do efeito do clopidogrel, permaneceram essencialmente inalterados, comparando o tratamento combinado com as respetivas monoterapias. Com uma dose de carga de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, os valores da $AUC_{\tau,ss}$ e $C_{max,ss}$ do dabigatrano foram aumentados cerca de 30-40 % (ver secção 4.4).
AAS	A administração concomitante de AAS e 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia pode aumentar o risco de qualquer hemorragia 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, tais como a enoxaparina e dabigatrano etexilato, não foi especificamente investigada. Após substituição terapêutica de um tratamento de 3 dias com 40 mg de enoxaparina administrada uma vez ao dia por via subcutânea, a exposição ao dabigatrano, 24 horas após a última dose de enoxaparina, foi ligeiramente menor do que a encontrada após a administração exclusiva de dabigatrano etexilato (dose única de 220 mg). Foi observada uma atividade anti-FXa/FIIa mais elevada após a administração de dabigatrano etexilato, antecedido de tratamento com enoxaparina, comparativamente à encontrada após tratamento exclusivo com o dabigatrano etexilato. Considera-se que este facto se deve ao efeito de sobreposição do tratamento com a enoxaparina, sendo considerado clinicamente não relevante. Outros testes de anticoagulação relacionados com o dabigatrano não foram significativamente alterados pelo tratamento prévio com enoxaparina.

#### Outras interações

**Tabela 10: Outras interações**

<i>Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN)</i>	
ISRS, ISRSN	Os ISRS e os ISRSN aumentaram o risco de hemorragia no RE-LY, em todos os grupos de tratamento.
<i>Substâncias que influenciam o pH gástrico</i>	
Pantoprazol	Quando o dabigatrano etexilato foi administrado concomitantemente com pantoprazol, observou-se uma diminuição de, aproximadamente, 30 % na AUC do dabigatrano. O pantoprazol e outros inibidores da bomba de prótons (IBP) foram administrados concomitantemente com dabigatrano etexilato em ensaios clínicos e o tratamento concomitante com IBP não demonstrou reduzir a eficácia de dabigatrano etexilato.
Ranitidina	A administração de ranitidina juntamente com dabigatrano etexilato não teve um efeito clínico relevante na extensão da absorção do dabigatrano.

## Interações relacionadas com dabigatrano etexilato e com o perfil metabólico de 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. Assim, 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

Mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar durante o tratamento com o dabigatrano etexilato.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do dabigatrano etexilato em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco 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 relativos ao efeito do dabigatrano em recém-nascidos durante a amamentação.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com o dabigatrano etexilato.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos.

Em estudos em animais foi observado um efeito na fertilidade feminina, na forma de diminuição nas implantações e aumento na perda pré-implantação, com 70 mg/kg (representando um nível de exposição plasmática 5 vezes superior ao dos doentes). Não foram observados outros efeitos na fertilidade feminina. Não houve qualquer influência na fertilidade masculina. Foi observada, em ratos e em coelhos, uma diminuição no peso corporal fetal e na viabilidade embriofetal, juntamente com um aumento nas alterações fetais, com doses que foram tóxicas para as mães (representando um nível de exposição plasmática 5-10 vezes superior ao dos doentes). Nos estudos pré e pós-natal foi observado um aumento na mortalidade fetal em doses que foram 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 em cerca de 64 000 doentes, dos quais cerca de 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 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 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 11: Reações adversas**

CSO / Termo preferencial	Frequência	
	Prevenção do AVC e do embolismo sistémico 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	Raros
Diminuição do hematócrito	Raros	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	Raros	Raros
Angioedema	Raros	Raros
Urticária	Raros	Raros
Broncospasmo	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso		
Hemorragia intracraniana	Pouco frequentes	Raros
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 hemorroidal	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera esofágica	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Gastroesofagite	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doença do refluxo gastroesofágico	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Vômitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Disfagia	Pouco frequentes	Raros
Afeções hepatobiliares		
Alteração da função hepática / Alteração dos testes da função hepática	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Aumento da aspartato aminotransferase	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Aumento das enzimas hepáticas	Raros	Pouco frequentes
Hiperbilirrubinemia	Raros	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Hemorragia cutânea	Frequentes	Frequentes
Alopecia	Desconhecido	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Hemartroses	Raros	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias		
Hemorragia geniturinária, incluindo hematúria	Frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Hemorragia no local de injeção	Raros	Raros
Hemorragia no local de inserção do cateter	Raros	Raros
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Hemorragia traumática	Raros	Pouco frequentes
Hemorragia no local de incisão	Raros	Raros

## Descrição de 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 a 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.: gastrointestinal e geniturinária) foram observadas mais frequentemente durante o tratamento a longo prazo com dabigatrano etexilato em comparação com o tratamento com AVK. Assim, além da monitorização clínica adequada, os testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito são muito importantes para detetar o sangue oculto. O risco de hemorragia pode ser superior em determinados grupos de doentes, p. ex.: entre os doentes com compromisso renal moderado e/ou sob tratamento concomitante que afete a hemóstase ou inibidores fortes da gp-P (ver secção 4.4 Risco hemorrágico). As complicações hemorrágicas podem manifestar-se sob a forma de fraqueza, palidez, tonturas, dor de cabeça ou inchaço inexplicável, dispneia e choque inexplicável.

Foram notificadas complicações hemorrágicas conhecidas associadas ao dabigatrano etexilato, tais como a 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, 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 do 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	6015	6076	6022
Hemorragia <i>major</i>	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 <i>minor</i>	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Hemorragia de qualquer tipo	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (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 também tiveram uma menor taxa total de hemorragia, estatisticamente significativa. Os indivíduos aleatorizados para dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia tiveram um risco de hemorragias *major* significativamente menor, em comparação com a varfarina (taxa de risco 0,81 [ $p=0,0027$ ]). Os indivíduos aleatorizados para dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia tiveram um risco de hemorragia gastrointestinal *major* significativamente maior, em comparação com a varfarina (taxa de risco 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Este efeito foi principalmente observado em doentes com idade  $\geq 75$  anos.

O benefício clínico do dabigatrano na prevenção do AVC e do embolismo sistémico e o menor risco de hemorragia intracraniana comparativamente à varfarina mantém-se nos subgrupos específicos,

como, p. ex.: compromisso renal, idade e utilização de medicação concomitante, como antiplaquetários ou inibidores da gp-P. Enquanto alguns subgrupos de doentes estão em risco aumentado de hemorragia *major* quando tratados com um anticoagulante, o risco adicional de hemorragia para o dabigatrano deve-se à hemorragia gastrointestinal, normalmente observada nos primeiros 3-6 meses após o início da terapêutica com dabigatrano etexilato.

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

A tabela 13 apresenta os acontecimentos hemorrágicos nos estudos principais 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 de qualquer hemorragia foram considerados significativamente inferiores aos da varfarina, com um nível de alfa nominal de 5 %.

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

	Dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina	Taxa de risco vs. varfarina (Intervalo de confiança de 95 %)
Doentes incluídos na análise de segurança	2456	2462	
Acontecimentos hemorrágicos <i>major</i>	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)

Foram registados acontecimentos hemorrágicos ocorridos a partir da primeira toma de dabigatrano etexilato ou varfarina após a interrupção da terapêutica parentérica (período de tratamento apenas oral). Isto inclui todos os acontecimentos hemorrágicos que ocorreram durante o tratamento com dabigatrano etexilato. Foram incluídos todos os acontecimentos hemorrágicos que ocorreram durante o tratamento com varfarina, exceto os que ocorreram durante o período de sobreposição da varfarina com a terapêutica parentérica.

A tabela 14 apresenta os acontecimentos hemorrágicos no estudo principal RE-MEDY sobre a prevenção da TVP e da EP. Alguns acontecimentos hemorrágicos (hemorragia *major* ou clinicamente relevante ou hemorragia de qualquer tipo) foram significativamente inferiores em doentes tratados com dabigatrano etexilato comparativamente aos tratados com varfarina, com um nível de confiança alfa de 5 %.

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

	Dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina	Taxa de risco vs. varfarina (Intervalo de confiança de 95 %)
Doentes tratados	1430	1426	
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*
Acontecimentos hemorrágicos <i>major</i> /hemorragia 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 coorte de tratamento

A tabela 15 apresenta acontecimentos hemorrágicos no estudo principal RE-SONATE sobre a prevenção da TVP e da EP. A taxa da combinação de hemorragia *major* ou clinicamente relevante e a taxa de hemorragia de qualquer tipo foram significativamente inferiores em doentes a receber placebo comparativamente aos tratados com dabigatrano etexilato, com um nível de alfa nominal de 5 %.

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

	Dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Placebo	Taxa 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 ocorreu qualquer acontecimento em nenhum dos tratamentos

#### Agranulocitose e neutropenia

Agranulocitose e neutropenia foram muito raramente notificadas durante a utilização pós-aprovação de dabigatrano etexilato. Dado que as reações adversas são notificadas no âmbito da vigilância pós-comercialização a partir de uma população de tamanho incerto, 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 a agranulocitose e 5 acontecimentos por 1 milhão de doentes-ano para a neutropenia.

#### População pediátrica

A segurança de dabigatrano etexilato no tratamento de TEV e na prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos foi estudada em dois ensaios de fase III (DIVERSITY e 1 160.108). 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 apropriada à idade.

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

Ao todo, 26 % dos doentes pediátricos tratados com dabigatrano etexilato para TEV e para a prevenção de TEV recorrentes sofreram reações adversas.

#### Lista tabelada de reações adversas

A tabela 16 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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 16: Reações adversas**

	Frequência
CSO / Termo preferencial	tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Anemia	Frequentes
Diminuição da hemoglobina	Pouco frequentes
Trombocitopenia	Frequentes
Diminuição do hematócrito	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
Broncospasmo	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 retal	Pouco frequentes
Hemorragia hemorroidal	Desconhecido
Úlcera gastrointestinal, incluindo úlcera esofágica	Desconhecido
Gastroesofagite	Pouco frequentes
Doença do refluxo gastroesofágico	Frequentes
Vômitos	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 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 hematuria	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Hemorragia no local de 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 de 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, 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 tem de ser descontinuado e investigada a origem da hemorragia. Dependendo da situação clínica deve ser realizado tratamento de suporte adequado, tal como hemóstase cirúrgica e reposição da volemia, de acordo com o critério do médico.

Para situações em doentes adultos onde é necessária a rápida reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, encontra-se disponível o agente específico de reversão (idarucizumab) antagonista do efeito farmacodinâmico do dabigatrano. A eficácia e segurança do idarucizumab em doentes pediátricos não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Concentrados de fatores de coagulação (ativados ou não ativados) ou o fator VIIa recombinante poderão ser considerados. Existe alguma evidência experimental que apoia o papel destes medicamentos na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, mas os dados sobre a sua utilidade em âmbito clínico, bem como sobre o possível risco de tromboembolismo de *rebound* são muito limitados. Os testes de coagulação podem não ser fiáveis após a administração dos concentrados de fatores de coagulação sugeridos. Recomenda-se precaução aquando da interpretação destes testes. Deverá também ser considerada a administração de concentrados de plaquetas na presença de trombocitopenia ou em casos em que tenham sido utilizados medicamentos antiplaquetários de ação prolongada. Todo o tratamento sintomático deve ser administrado de acordo com a decisão médica.

Dependendo da disponibilidade local, uma consulta junto de um especialista em coagulação deverá ser considerada no 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 previne a formação de trombos. O dabigatrano inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Os estudos em 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.

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

O teste quantitativo de TT diluído (dT<sub>T</sub>) calibrado fornece uma estimativa da concentração plasmática do dabigatrano, que pode ser comparada às concentrações plasmáticas esperadas de dabigatrano. Quando o teste de dT<sub>T</sub> calibrado fornece um resultado da concentração plasmática de dabigatrano abaixo ou no limite da quantificação, deve ser considerado um teste 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 é um teste que se encontra largamente disponível e fornece uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com dabigatrano. No entanto, o teste de aPTT tem uma sensibilidade limitada e não é adequado para uma quantificação precisa do efeito anticoagulante, especialmente em presença de concentrações plasmáticas de dabigatrano elevadas. Apesar dos valores elevados de aPTT deverem ser interpretados com precaução, um valor elevado de aPTT indica que o doente está anticoagulado.

No geral, pode assumir-se que estas medições da atividade anticoagulante podem refletir os níveis de dabigatrano e podem fornecer uma orientação para a avaliação do risco de hemorragia, ou seja, excedendo o percentil 90 dos níveis de dabigatrano em vale ou um teste da coagulação como o aPTT medido em vale (para os limites de aPTT, ver secção 4.4, tabela 5) é considerado como estando associado a um risco de hemorragia aumentado.

#### Prevenção do AVC e do 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 do dabigatrano no estado estacionário, medida aproximadamente 2 horas após a administração de 150 mg de dabigatrano etexilato administrado 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 do dabigatrano, medida de manhã, no fim do intervalo de dosagem (ou seja, 12 horas após a dose de 150 mg de dabigatrano da tarde), foi em média de 91,0 ng/ml, com um intervalo de 61,0-143 ng/ml (intervalo de percentis 25-75).

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

- o percentil 90 de 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 normal refere-se ao percentil 90 observado do prolongamento do ECT de 103 segundos,
- uma razão de aPTT superior a 2 vezes o limite superior normal (um prolongamento do aPTT de cerca de 80 segundos), em vale (10-16 horas após a dose anterior) reflete o percentil 90 das observações.

#### Tratamento da TVP e da EP e prevenção da TVP e da EP recorrente 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 plasmática em vale do dabigatrano, medida 10-16 horas após a toma da dose, no final do intervalo entre as doses (ou seja, 12 horas após a dose da noite 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). No tratamento da TVP e da EP, com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia,

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

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes tratados para a prevenção da TVP e EP recorrente com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Origem étnica*

Não foram observadas diferenças étnicas clinicamente relevantes entre 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 resulta do ensaio RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) um estudo multicêntrico, multinacional, aleatorizado, de grupos paralelos, de duas doses de 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 em 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, um total de 18 113 doentes foi aleatorizado, com uma idade média de 71,5 anos e uma pontuação média de 2,1 na classificação CHADS<sub>2</sub>. 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 hemorragia intracraniana, 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, hemorragia intracraniana e hemorragia total, em comparação com a varfarina. Com esta dose, as taxas de hemorragia *major* foram comparáveis à varfarina. As taxas de enfarte do miocárdio foram ligeiramente aumentadas com o dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia e 150 mg duas vezes ao dia, em comparação com a 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 com o dabigatrano etexilato, em comparação com a varfarina.

As tabelas 17-19 apresentam detalhes dos principais resultados obtidos na população 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	6015	6076	6022
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 de acontecimentos anuais

**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	6015	6076	6022
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 de acontecimentos anuais

**Tabela 19: Análise da mortalidade por todas as causas e da 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	6015	6076	6022
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 de acontecimentos anuais

As tabelas 20-21 apresentam os resultados do parâmetro de avaliação primário de eficácia e segurança nas 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 comparativamente à varfarina.

**Tabela 20: Taxa de risco e IC 95 % para AVC/embolismo sistémico por subgrupos**

Parâmetro de avaliação	Dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia vs. varfarina	Dabigatrano etexilato 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* houve uma interação do efeito do tratamento e da idade. O risco relativo de hemorragia com o dabigatrano aumentou com a idade, comparativamente à varfarina. O risco relativo foi maior em doentes com idade ≥ 75 anos. A utilização concomitante de antiplaquetários, AAS ou clopidogrel duplicou aproximadamente as taxas MBE tanto com dabigatrano etexilato como com varfarina. Não houve interação significativa dos efeitos do tratamento com os subgrupos da função renal e da pontuação CHADS<sub>2</sub>.

**Tabela 21: Taxa de risco e IC 95 % para hemorragias *major* por subgrupos**

Parâmetro de avaliação	Dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia vs. varfarina	Dabigatrano etexilato 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 de longo prazo do tratamento com dabigatrano, em doentes com fibrilhação auricular que completaram o estudo RE-LY).*

A extensão do estudo RE-LY (RELY-ABLE) forneceu informação adicional de segurança numa coorte de doentes que continuaram com a mesma dose de dabigatrano etexilato a que foram alocados no estudo RE-LY. Os doentes foram considerados elegíveis para o estudo RELY-ABLE se não tivessem suspenso permanentemente o medicamento em estudo no momento da sua visita final do estudo RE-LY. Os doentes incluídos continuaram a tomar a mesma dose de dabigatrano etexilato, com dupla ocultação, aleatoriamente alocada no RE-LY, durante até 43 meses de seguimento após o RE-LY (média do período total de seguimento RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 anos). Foram incluídos 5 897 doentes, correspondendo a 49 % dos doentes originalmente aleatorizados para tomar 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 RE-LY + RELY-ABLE), o perfil de segurança a longo prazo de dabigatrano etexilato foi confirmado para ambas as doses em estudo, 110 mg duas vezes ao dia e 150 mg duas vezes ao dia. Não foram observados novos dados de segurança.

As taxas de acontecimentos objetivos, incluindo hemorragias *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 prospetivamente (na sua segunda fase) dados de segurança e efetividade em doentes recentemente diagnosticados com FANV tratados com dabigatrano etexilato num contexto de mundo real. O estudo incluiu 4.859 doentes a tomarem dabigatrano etexilato (55 % tratados com 150 mg duas vezes ao dia, 43 % tratados com 110 mg duas vezes ao dia, 2 % tratados com 75 mg duas vezes ao dia). Os doentes foram seguidos por um período de 2 anos. As pontuações médias para CHADS<sub>2</sub> e HAS-BLED foram de 1,9 e 1,2, respetivamente. O tempo médio de seguimento sob terapêutica foi de 18,3 meses. Ocorreram hemorragias *major* em 0,97 por 100 doentes-ano. Foram notificadas hemorragias com risco de vida em 0,46 por 100 doentes-ano, hemorragias intracranianas em 0,17 por 100 doentes-ano, e hemorragias gastrointestinais 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 % de doentes tratados com 150 mg duas vezes ao dia, 16 % dos doentes tratados com 75 mg duas vezes ao dia) foi associado a um risco reduzido de acidente vascular cerebral isquémico (taxa de risco de 0,80; intervalo de confiança [IC] de 95 % de 0,67-0,96), hemorragia intracraniana (taxa de risco de 0,34, IC de 0,26-0,46), e mortalidade (taxa de risco de 0,86, IC de 0,77-0,96) e a aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (taxa de risco de 1,28; IC de 1,14-1,44) comparativamente com a varfarina. Não se observou qualquer diferença para a hemorragia *major* (taxa de risco de 0,97, IC de 0,88-1,07).

Estas observações num contexto de 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 (fase IIIb) prospetivo, aleatorizado, aberto, com ocultação em termos de parâmetro de avaliação (PROBE) para avaliar a terapêutica dupla com dabigatrano etexilato (110 mg ou 150 mg duas vezes ao dia) mais clopidogrel ou ticagrelor (antagonista de P2Y<sub>12</sub>) vs. terapêutica tripla com varfarina (ajustada em função de uma INR de 2,0-3,0) mais clopidogrel ou ticagrelor e AAS em 2.725 doentes com fibrilhação auricular não valvular que foram submetidos a ICP com colocação de *stent* (RE-DUAL PCI). Os doentes foram aleatorizados para dabigatrano etexilato 110 mg duas vezes ao dia em terapêutica dupla, dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia em terapêutica dupla ou varfarina em terapêutica tripla. Os doentes idosos fora dos Estados Unidos ( $\geq 80$  anos de idade para todos os países,  $\geq 70$  anos de idade para o Japão) foram alocados aleatoriamente para

dabigatrano etexilato 110 mg em terapêutica dupla ou para o grupo da varfarina em terapêutica tripla. O parâmetro de avaliação primário foi um parâmetro de avaliação combinado de hemorragias *major* com base nos critérios da ISTH ou em acontecimentos hemorrágicos não *major* clinicamente relevantes.

A incidência do parâmetro de avaliação primário foi de 15,4 % (151 doentes) no grupo de dabigatrano etexilato 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 a não inferioridade e  $p < 0,0001$  para a superioridade) e 20,2 % (154 doentes) no grupo de dabigatrano etexilato 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 25,7 % (196 doentes) no grupo da varfarina em terapêutica tripla correspondente (taxa de risco 0,72; IC 95 % 0,58; 0,88;  $p < 0,0001$  para a não inferioridade e  $p = 0,002$  para a superioridade). Como parte da análise descritiva, os acontecimentos hemorrágicos *major* com base nos critérios TIMI (trombólise no enfarte do miocárdio) foram mais baixos em ambos os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla em comparação com o 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 em 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 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 30 acontecimentos (3,9 %) no grupo da varfarina em terapêutica tripla correspondente (taxa de risco 0,51; IC 95 % 0,28; 0,93;  $p = 0,03$ ). Ambos os grupos de dabigatrano etexilato em terapêutica dupla apresentaram taxas mais baixas de hemorragia intracraniana do que o grupo da varfarina em terapêutica tripla correspondente: 3 acontecimentos (0,3 %) no grupo de dabigatrano etexilato 110 mg em terapêutica dupla em comparação com 10 acontecimentos (1,0 %) no grupo da 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 150 mg em terapêutica dupla em comparação com 8 acontecimentos (1,0 %) no grupo da varfarina em terapêutica tripla correspondente (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 à do grupo da varfarina em terapêutica tripla (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 houve diferenças estatísticas nos componentes individuais dos parâmetros de avaliação da 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 de P2Y<sub>12</sub> reduziu significativamente o risco de hemorragia vs. a varfarina em terapêutica tripla, com não inferioridade para o parâmetro de avaliação composto de acontecimentos tromboembólicos, em doentes com fibrilhação auricular que foram submetidos a ICP com colocação de *stent*.

#### Tratamento da TVP e da EP em adultos (tratamento da TVP/EP)

A eficácia e segurança foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, de grupos paralelos, replicados, o RE-COVER e o RE-COVER II. Estes estudos compararam o dabigatrano etexilato (150 mg duas vezes ao dia) com a varfarina (INR alvo 2,0-3,0) em doentes com TVP e/ou EP aguda. 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 e/ou EP sintomática recorrente e morte associada durante os 6 meses de período de tratamento.

Nos estudos agrupados RE-COVER e RE-COVER II, um total de 5.153 doentes foi aleatorizado, dos quais foram tratados 5.107.

A duração do tratamento com dose fixa de dabigatrano foi de 174,0 dias, sem monitorização da coagulação. Para os doentes aleatorizados para o grupo da varfarina, o tempo médio do intervalo terapêutico (INR 2,0 a 3,0) foi de 60,6 %.

Os ensaios demonstraram que o tratamento com 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia foi não inferior ao tratamento com varfarina (margem de não inferioridade para RE-COVER e RE-COVER II: 3,6 para a diferença de riscos e 2,75 para a taxa 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 RECOVER e RE-COVER II agrupados.**

	Dabigatrano etexilato 150 mg duas vezes ao dia	Varfarina
Doentes tratados	2553	2554
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 da TVP e da EP recorrente em adultos (prevenção da TVP/EP)

Foram realizados dois estudos aleatorizados, de grupos paralelos, com dupla ocultação, em doentes anteriormente tratados com terapêutica anticoagulante. O estudo RE-MEDY, controlado com varfarina, envolveu doentes sujeitos a tratamento durante 3 a 12 meses, com a necessidade de tratamento anticoagulante posterior, e o estudo RE-SONATE, controlado por placebo, envolveu doentes sujeitos a tratamento durante 6 a 18 meses com inibidores da vitamina K.

O objetivo do estudo RE-MEDY consistia em comparar a segurança e a eficácia do dabigatrano etexilato oral (150 mg duas vezes ao dia) com a varfarina (INR alvo 2,0-3,0) no tratamento a longo prazo e na prevenção da TVP e/ou EP sintomática recorrente. Um total de 2.866 doentes foi aleatorizado, tendo sido tratados 2.856 doentes. A duração do tratamento com dabigatrano etexilato variou entre 6 a 36 meses (534,0 dias em média). Para os doentes aleatorizados para o grupo da varfarina, o tempo médio do intervalo terapêutico (INR 2,0-3,0) foi de 64,9 %.

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

**Tabela 23: Análise dos parâmetros de avaliação primários e secundários da eficácia (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	1430	1426
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 aos 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
Mortalidade associada ao TEV	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Intervalo de confiança de 95 %	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Mortalidade 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 consistiu em avaliar a superioridade do dabigatrano etexilato comparativamente ao placebo na prevenção da TVP e/ou EP sintomática recorrente, em doentes que já tinham completado 6 a 18 meses de tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK). O tratamento pretendido consistia em 150 mg de dabigatrano etexilato duas vezes ao dia sem necessidade de monitorização.

O estudo RE-SONATE demonstrou que o dabigatrano etexilato é superior ao placebo na prevenção da ocorrência da TVP e/ou EP sintomática recorrente, incluindo morte inexplicável, com uma redução do risco de 5,6 % a 0,4 % (redução relativa do risco de 92 % com base no risco relativo) 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 revelaram superioridade do dabigatrano etexilato comparativamente ao placebo.

O estudo incluiu um seguimento observacional durante 12 meses após a conclusão do tratamento. Após a interrupção do medicamento 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 *rebound*. No final do seguimento, a ocorrência de TEV em doentes tratados

com dabigatrano etexilato foi de 6,9 % vs. 10,7 % entre os doentes do grupo placebo (taxa de risco de 0,61 (IC 95 %: 0,42; 0,88),  $p = 0,0082$ ).

**Tabela 24: Análise dos parâmetros de avaliação primários e secundários da eficácia (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

## Ensaio clínico 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 recentemente submetidos a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica (ou seja, durante o período de internamento em curso) e doentes submetidos a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica há mais de 3 meses. Foram observados mais acontecimentos tromboembólicos (maioritariamente AVC e trombose de prótese valvular sintomática/assintomática) e mais acontecimentos hemorrágicos com o dabigatrano etexilato em comparação 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

#### Prevenção do AVC e do embolismo sistémico 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 o medicamento de referência contendo dabigatrano etexilato em todos os subgrupos da população pediátrica para a indicação de prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrentes em doentes pediátricos

O estudo DIVERSITY foi realizado para demonstrar a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato comparativamente com o tratamento padrão de 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 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. Desses doentes, 176 foram tratados com dabigatrano etexilato e 90 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 do parâmetro de avaliação primário composto (resolução completa do trombo, livres de TEV recorrentes e livres de mortalidade relacionada com TEV). A correspondente diferença nas taxas demonstrou a não inferioridade do dabigatrano etexilato em relação ao tratamento padrão. Resultados consistentes também foram observados, de uma forma geral, nos diversos subgrupos: não houve diferenças significativas no efeito terapêutico nos subgrupos por idade, sexo, região e presença de determinados fatores de risco. Nos 3 grupos etários diferentes, a proporção de doentes que atingiram o parâmetro de avaliação primário de eficácia nos grupos do dabigatrano etexilato e do tratamento padrão, respetivamente, foi de 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 entre 12 e < 18 anos de idade.

Foram notificadas hemorragias *major* adjudicadas em 4 doentes (2,3 %) no grupo do dabigatrano etexilato e em 2 doentes (2,2 %) no grupo do tratamento padrão. Não houve uma diferença

estatisticamente significativa no tempo até ao primeiro acontecimento hemorrágico *major*. Trinta e oito doentes (21,6 %) no grupo do dabigatrano etexilato e 22 doentes (24,4 %) no grupo do tratamento padrão sofreram qualquer acontecimento hemorrágico adjudicado, a maioria categorizada como *minor*. O parâmetro de avaliação combinado de acontecimento hemorrágico *major* (MBE) adjudicado ou hemorragia não *major* clinicamente relevante (CRNM) (em tratamento) foi notificado em 6 (3,4 %) doentes do grupo do dabigatrano etexilato e 3 (3,3 %) doentes do grupo do tratamento padrão.

Foi realizado um estudo prospetivo, aleatorizado, aberto, multicêntrico, de coorte prospetiva de segurança de braço único e de fase III (1 160.108) 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 mais anticoagulação, devido à presença de um fator de risco clínico depois de terem concluído o tratamento inicial para TEV confirmado (durante, pelo menos, 3 meses) ou depois de terem concluído o estudo DIVERSITY, tiveram autorização para serem incluídos no estudo.

Os doentes elegíveis receberam doses ajustadas à idade e ao peso de uma formulação apropriada à idade (cápsulas, granulado revestido 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 incluíam 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 uma comissão de adjudicação independente em ocultação.

Ao todo, foram admitidos 214 doentes no estudo; entre eles, 162 doentes do grupo etário 1 (dos 12 até menos de 18 anos de idade), 43 doentes do grupo etário 2 (dos 2 até menos de 12 anos de idade) e 9 doentes do grupo etário 3 (desde o nascimento até menos de 2 anos de idade). Durante o período de tratamento, 3 doentes (1,4 %) sofreram 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 foi *minor*. Em 3 doentes (1,4 %), ocorreu um acontecimento hemorrágico *major* confirmado por adjudicação nos primeiros 12 meses. Relativamente a 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 a 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 do dabigatrano etexilato foi aproximadamente de 6,5 %.

Após a administração oral do dabigatrano etexilato em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético do dabigatrano no plasma é caracterizado por um rápido aumento nas concentrações plasmáticas, sendo a  $C_{max}$  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, mostrando 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 em período pós-operatório devido a fatores contribuintes, como a anestesia, a paresia GI e os efeitos cirúrgicos independentes da formulação oral do medicamento. Num estudo posterior ficou demonstrado que a absorção lenta e retardada está geralmente presente apenas no dia da cirurgia. Nos dias subsequentes, a absorção do dabigatrano é rápida, sendo as concentrações plasmáticas de pico atingidas nas duas horas seguintes à administração do medicamento.

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

A  $C_{max}$  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 fórmula de referência da cápsula, se os péletes forem ingeridos sem o invólucro de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) da cápsula. A integridade das cápsulas de HPMC deve, por isso, ser sempre preservada na utilização clínica, de modo a evitar o 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 única intravenosa de dabigatrano marcado radioativamente em indivíduos do sexo masculino saudáveis. Após uma dose intravenosa, a radioatividade derivada do dabigatrano foi eliminada primeiramente na urina (85 %). A excreção fecal permitiu eliminar 6 % da dose administrada. A recuperação da radioatividade total variou entre 88 %-94 % da dose administrada em 168 horas após a administração.

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

## Eliminação

As concentrações plasmáticas do 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 12-14 horas. A semivida foi independente da dose. Caso a função renal esteja diminuída, a semivida é prolongada, tal como apresentado na tabela 25.

## Populações especiais

### Insuficiência renal

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

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

**Tabela 25: Semivida do dabigatrano total em indivíduos saudáveis e em indivíduos com função renal diminuída**

Taxa de filtração glomerular (ClCr,) [ml/min]	gMédio (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 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 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.

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

A mediana da ClCr no estudo RE-COVER foi de 100,3 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 em estado estacionário uma concentração plasmática pré-dose média 1,7 vezes e 3,4 vezes superior à dos doentes com ClCr > 80 ml/min, respetivamente. Foram observados valores semelhantes de ClCr 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 apresentaram uma ClCr > 50- < 80 ml/min, e 4,1 % e 4,8 % apresentaram uma 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 superior a 25 % na  $C_{max}$  quando comparados com indivíduos jovens. O efeito da idade na exposição ao dabigatrano foi confirmado no estudo RE-LY com uma concentração de vale 31 % superior nos indivíduos com idade ≥ 75 anos e cerca de 22 % inferior nos

indivíduos com idade < 65 anos, em comparação com indivíduos entre os 65 e 75 anos (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Compromisso hepático

Não se verificou alteração na exposição ao dabigatrano em 12 indivíduos adultos com insuficiência hepática moderada (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 % inferiores nos doentes adultos com peso corporal > 100 kg em comparação com os doentes com peso entre 50 e 100 kg. A maioria dos indivíduos (80,8 %) estava na categoria  $\geq 50$  kg e < 100 kg, não tendo sido detetada diferença evidente (ver secções 4.2 e 4.4). Os dados clínicos disponíveis em doentes adultos com < 50 kg são limitados.

#### Sexo

Nos doentes com fibrilhação auricular, os doentes do sexo feminino tiveram em média concentrações de vale e pós-dose superiores em 30 %. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

#### Origem étnica

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

#### População pediátrica

A administração oral de dabigatrano etexilato de acordo com o algoritmo de dosagem definido pelo protocolo resultou em exposição dentro do intervalo observado em adultos com TVP/EP. Com base na análise agrupada dos dados farmacocinéticos dos estudos DIVERSITY e 1 160.108, 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 dos 0 até < 2 anos de idade, 2 até < 12 anos de idade e 12 até < 18 anos de idade, respetivamente.

#### Interações farmacocinéticas

Os estudos de interação *in vitro* não demonstraram 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 da 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 em estudos de dose repetida deveram-se ao efeito farmacodinâmico exagerado do dabigatrano.

Foi observado um efeito na fertilidade feminina expresso numa diminuição na implantação e num aumento da perda na pré-implantação quando administrada a dose de 70 mg/kg (5 vezes o nível de exposição plasmática em doentes). Em ratos e coelhos foi observada uma diminuição do peso e viabilidade fetais juntamente com um aumento nas variações fetais, em doses tóxicas para as mães (5 a 10 vezes o nível de exposição plasmática em doentes). Num estudo pré e pós-natal, foi observado um

aumento na 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 com ratos Wister Han, a mortalidade esteve associada a acontecimentos hemorrágicos com exposições semelhantes, com ocorrência de hemorragia nos animais adultos. Nos ratos adultos e juvenis, a mortalidade considera-se relacionada com a atividade farmacológica exagerada do dabigatrano em associação com forças mecânicas durante a administração e o manuseamento. Os dados do estudo de toxicidade juvenil não indicaram um aumento da sensibilidade à toxicidade nem qualquer toxicidade específica para os 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 (sob a forma de mesilato), é persistente no ambiente.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Ácido tartárico (334)  
Hipromelose (E464)  
Talco (E553b)  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Croscarmelose sódica (E468)  
Estearato de magnésio (E572)

#### Invólucro da cápsula

Dióxido de titânio (E171)  
Hipromelose(E464)

#### Tinta de impressão preta

Goma-laca (E904)  
Propilenoglicol (E1520)  
Óxido de ferro preto (E172)  
Hidróxido de potássio (E525)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos  
Frasco: Após a primeira abertura: 60 dias

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 10, 30, 60 e 180 cápsulas numa embalagem exterior.

Blisters destacáveis para dose unitária de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 10x1, 30x1 e 60x1 e 180x1 cápsulas numa embalagem exterior.

Frasco de polipropileno com fecho resistente à abertura por crianças, contendo 60 cápsulas numa embalagem exterior.

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/017  
EU/1/22/1665/018  
EU/1/22/1665/019  
EU/1/22/1665/020  
EU/1/22/1665/021  
EU/1/22/1665/022  
EU/1/22/1665/023  
EU/1/22/1665/024  
EU/1/22/1665/027

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

Data da primeira autorização: 26 de maio de 2023.

## **10. DATA DA 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(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **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)**

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 Autorização de Introdução no Mercado deverá disponibilizar um material educacional para cada indicação terapêutica, destinado a todos os médicos que poderão prescrever/utilizar Dabigatran etexilato Accord. Este material educacional tem como objetivo aumentar o conhecimento

sobre o potencial risco de hemorragia durante o tratamento com Dabigatrano etexilato Accord 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 que 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 dose (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 devem procurar um profissional de saúde.
  - Importância de adesão ao tratamento
  - Necessidade de ter sempre consigo o Cartão de alerta para o doente
  - A necessidade de informar os profissionais de saúde sobre todos os medicamentos que estão a tomar
  - Necessidade de informar os profissionais de saúde de que estão a tomar Dabigatrano etexilato Accord, caso tenham que ser submetidos a qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.
- Indicação de como tomar o Dabigatrano etexilato Accord

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá também disponibilizar um Cartão de alerta para o doente em cada embalagem do medicamento. O texto deste cartão está incluído no Anexo III.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER DE 75 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
10 cápsulas  
30 cápsulas  
60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/001-003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DE 75 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER DE DOSE UNITÁRIA DE 75 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
10x1 cápsulas  
30x1 cápsulas  
60x1 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/004-006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DE DOSE UNITÁRIA DE 75 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DO FRASCO DE 75 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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  
Após a primeira abertura, o frasco pode ser utilizado até 60 dias.  
Data da abertura:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/025

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO DE 75 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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  
Após a primeira abertura, o frasco pode ser utilizado até 60 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/025

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER DE 110 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
10 cápsulas  
30 cápsulas  
60 cápsulas  
100 cápsulas  
180 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/007-011

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dabigatran etexilato Accord 110 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DE 110 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER DE DOSE UNITÁRIA DE 110 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
10x1 cápsulas  
30x1 cápsulas  
60x1 cápsulas  
100x1 cápsulas  
180x1 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/012-016

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DE DOSE UNITÁRIA DE 110 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DO FRASCO DE 110 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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  
Após a primeira abertura, o frasco pode ser utilizado até 60 dias.  
Data da abertura:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/026

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO DE 110 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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  
Após a primeira abertura, o frasco pode ser utilizado até 60 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/026

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER DE 150 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 150 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
10 cápsulas  
30 cápsulas  
60 cápsulas  
180 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/017-020

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DE 150 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER DE DOSE UNITÁRIA DE 150 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 150mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 150 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
10x1 cápsulas  
30x1 cápsulas  
60x1 cápsulas  
180x1 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/021-024

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DE DOSE UNITÁRIA DE 150 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DO FRASCO DE 150 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 150 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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  
Após a primeira abertura, o frasco pode ser utilizado até 60 dias.  
Data da abertura:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/027

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO DE 150 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg cápsulas  
dabigatrano etexilato

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 150 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

cápsula  
60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Engolir inteiras. Não mastigar ou partir as cápsulas.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Cartão de alerta para o 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  
Após a primeira abertura, o frasco pode ser utilizado até 60 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1665/027

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas** dabigatrano etexilato

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante 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 apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Dabigatrano etexilato Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Dabigatrano etexilato Accord
3. Como tomar Dabigatrano etexilato Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dabigatrano etexilato Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Dabigatrano etexilato Accord e para que é utilizado**

Dabigatrano etexilato Accord contém a substância ativa dabigatrano etexilato e pertence a um grupo de medicamentos chamados anticoagulantes. Atua através do bloqueio de uma substância no organismo que está envolvida na formação de coágulos sanguíneos.

Dabigatrano etexilato Accord é utilizado em adultos para:

- prevenir a formação de coágulos sanguíneos nas veias após cirurgia de substituição do joelho ou da anca.

Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord**

##### **Não tome Dabigatrano etexilato Accord**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao dabigatrano etexilato ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem a função renal gravemente diminuída.
- se está atualmente com hemorragia.
- se tem uma doença num órgão do seu corpo que aumente o risco de hemorragia grave (p. ex.: úlcera gástrica, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente do cérebro ou 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 sanguínea (p. ex.: varfarina, rivaroxabano, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante, enquanto tiver uma linha venosa ou arterial e receber heparina através dessa linha para a manter aberta ou enquanto o batimento do seu coração estiver a ser restaurado para um 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 do órgão 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 Accord. 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 incluída 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 (biópsia) no mês anterior.
  - se sofreu um traumatismo grave (p. ex.: fratura óssea, traumatismo na cabeça ou qualquer ferida que tenha envolvido tratamento cirúrgico).
  - se tem uma inflamação no esófago ou no 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 Accord’ abaixo.
  - se está a tomar medicamentos anti-inflamatórios, tais como: diclofenac, ibuprofeno e piroxicam.
  - se tem uma infeção do coração (endocardite bacteriana).
  - se sabe que tem a 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, a utilização deste medicamento não é recomendada.

### **Tenha especial cuidado com Dabigatrano etexilato Accord**

- se precisar de ser operado(a):
 

neste caso, terá de interromper temporariamente a toma de Dabigatrano etexilato Accord durante a cirurgia e algum tempo após a cirurgia, devido ao aumento do risco de hemorragia. É muito importante que tome Dabigatrano etexilato Accord antes e depois da cirurgia exatamente às horas que o seu médico lhe disse.
- 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 Accord 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 bexiga, depois de passar o efeito da anestesia, pois é necessário cuidado urgente.
- se cair ou se se lesionar durante o tratamento, especialmente se bater com a cabeça. Procure, por favor, cuidados médicos com urgência. Poderá precisar de ser avaliado por um médico, pois pode estar em risco aumentado de hemorragia.
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolípídica (uma doença do sistema imunitário que provoca 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 Accord**

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 Accord, deve informar o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos listados abaixo:**

- Medicamentos para reduzir a coagulação sanguínea (p. ex.: varfarina, fenprocumona, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabano e ácido acetilsalicílico)
- Medicamentos para tratar infeções fúngicas (p. ex.: cetoconazol e itraconazol), exceto se forem apenas para aplicação na pele.
- Medicamentos para tratar os batimentos cardíacos anormais (p. ex.: amiodarona, dronedarona, quinidina e 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 Accord, dependendo da condição para a qual este lhe foi prescrito. Ver também secção 3.
- Medicamentos para prevenir a rejeição do órgão após transplante (p. ex.: tacrolímus e 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 (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para a depressão
- Medicamentos antidepressivos designados inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina
- Rifampicina ou claritromicina (dois antibióticos)
- Medicamentos antivíricos para a SIDA (p. ex.: ritonavir)
- Certos medicamentos para tratar a epilepsia (p. ex.: carbamazepina e fenitoína)

### **Gravidez e amamentação**

Os efeitos de Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord.

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Dabigatrano etexilato Accord.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Dabigatrano etexilato Accord não tem quaisquer efeitos conhecidos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Dabigatrano etexilato Accord contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 3. Como tomar Dabigatrano etexilato Accord

Dabigatrano etexilato Accord cápsulas pode ser utilizado em adultos e crianças com 8 anos de idade ou mais que consigam engolir as cápsulas inteiras. Outras formas de dosagem tais como granulado revestido está disponível para o tratamento de crianças com menos de 12 anos de idade, a partir do momento que conseguem engolir alimentos moles.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

**Tome Dabigatrano etexilato Accord tal como recomendado para as seguintes condições:**

#### Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após cirurgia de substituição da anca ou do joelho

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 Accord, 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 ao dia seguinte à cirurgia, deve iniciar o mesmo com uma dose de 2 cápsulas uma vez ao dia.

#### Após cirurgia de substituição do joelho

Deve iniciar o tratamento com Dabigatrano etexilato Accord 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 cirurgia de substituição da anca

Deve iniciar o tratamento com Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord 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 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 indica as doses única e total diárias de Dabigatrano etexilato Accord em miligramas (mg). As doses dependem do peso em quilogramas (kg) e da idade em anos do doente.

Tabela 1: Tabela da posologia para Dabigatrano etexilato Accord 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 a combinação 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 mais uma cápsula de 150 mg ou  
uma cápsula de 110 mg mais duas cápsulas de 75 mg
- 220 mg: duas cápsulas de 110 mg
- 185 mg: uma cápsula de 75 mg mais uma cápsula de 110 mg
- 150 mg: uma cápsula de 150 mg ou  
duas cápsulas de 75 mg

### Como tomar Dabigatrano etexilato Accord

Dabigatrano etexilato Accord pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água para assegurar a deglutição. Não parta, não mastigue e não esvazie o conteúdo das cápsulas, uma vez que isto 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 Accord 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 Accord

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após cirurgia de substituição da anca ou do joelho  
Continue com as restantes doses diárias de Dabigatrano etexilato Accord 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 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 Accord

Tome Dabigatrano etexilato Accord 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 a sensação de indigestão depois de tomar Dabigatrano etexilato Accord.

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 Accord afeta o sistema de coagulação sanguínea, por isso, a maioria dos efeitos indesejáveis está associada a sinais como nódoas negras ou hemorragia. 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 qualquer situação de hemorragia que não pare naturalmente, ou se tiver sinais de hemorragia excessiva (fraqueza invulgar, cansaço, palidez, tonturas, dor 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 cirurgia de substituição da anca ou do joelho

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância contida nos glóbulos vermelhos)
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

**Pouco frequentes** (podem 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
- Secreções pela ferida (saída de líquido pela ferida cirúrgica)
- Aumento das enzimas hepáticas
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, causado por problemas do fígado ou sangue

**Raros** (podem 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 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 intestino (incluindo úlcera no esófago)
- Inflamação do esófago e do estômago
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Dor de barriga ou do 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 falta de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infeção)
- Queda de cabelo

#### Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

**Frequentes** (podem 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 vermelha escura, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Formação de hematoma
- Sangrar do nariz
- 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 frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Redução do número de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infeção)
- A hemorragia pode ocorrer para o interior do estômago ou intestino, a partir do cérebro, do reto, do pénis/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 expetoração com sangue
- Dor de barriga ou do estômago
- Inflamação do esófago 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 esófago)
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. 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.

## **5. Como conservar Dabigatrano etexilato Accord**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, blister e frasco, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Após a primeira abertura, o frasco pode ser utilizado durante um período até 60 dias.

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 Accord**

- A substância ativa é o dabigatrano. Cada cápsula contém 75 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).
- Os outros componentes são ácido tartárico (E334), hipromelose (E464), talco (E553b), hidroxipropilcelulose (E463), croscarmelose sódica (E468) e estearato de magnésio (E572) (ver secção 2 “Dabigatrano etexilato Accord contém sódio”).
- O invólucro da cápsula contém dióxido de titânio (E171) e hipromelose (E464)
- A tinta de impressão preta contém goma-laca (E904), propilenoglicol (E1520), óxido de ferro preto (E172) e hidróxido de potássio (E525).

## **Qual o aspeto de Dabigatrano etexilato Accord e conteúdo da embalagem**

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg são cápsulas de tamanho “2” (aprox. 18 x 6 mm), com uma cabeça branca opaca com a impressão “MD” e corpo branco opaco com a impressão “75” a tinta preta, contendo uma mistura de péletes de cor branca a amarelo claro e um granulado de cor amarelo claro.

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas está disponível em apresentações contendo blisters de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 10, 30 e 60 cápsulas numa embalagem exterior.

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas está disponível em apresentações contendo blisters destacáveis para dose unitária perfurados de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 10x1, 30x1 e 60x1 cápsulas numa embalagem exterior.

Dabigatrano etexilato Accord 75 mg cápsulas está disponível em apresentações contendo um frasco de polipropileno com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 60 cápsulas numa embalagem exterior.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

## **Fabricante**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /  
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Tel: : +30 210 7488 821

## **Este folheto foi revisto pela última vez em**

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 Accord 110 mg cápsulas** dabigatrano etexilato

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante 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 apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Dabigatrano etexilato Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Dabigatrano etexilato Accord
3. Como tomar Dabigatrano etexilato Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dabigatrano etexilato Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Dabigatrano etexilato Accord e para que é utilizado**

Dabigatrano etexilato Accord contém a substância ativa dabigatrano etexilato e pertence a um grupo de medicamentos chamados anticoagulantes. Atua através do bloqueio de uma substância no organismo que está envolvida na formação de coágulos sanguíneos.

Dabigatrano etexilato Accord é utilizado em adultos para:

- prevenir a formação de coágulos sanguíneos nas veias após cirurgia de substituição 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 para prevenir a recorrência de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões.

Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord**

##### **Não tome Dabigatrano etexilato Accord**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao dabigatrano etexilato ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem a função renal gravemente diminuída.
- se está atualmente com hemorragia.
- se tem uma doença num órgão do seu corpo que aumente o risco de hemorragia grave (p. ex.: úlcera gástrica, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente do cérebro ou 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 sanguínea (p. ex.: varfarina, rivaroxabano, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento anticoagulante, enquanto tiver uma linha venosa ou arterial e receber heparina através dessa linha para a manter aberta ou enquanto o batimento do seu coração estiver a ser restaurado para um 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 do órgão 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 Accord. 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 incluída 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 (biópsia) no mês anterior.
  - se sofreu um traumatismo grave (p. ex.: fratura óssea, traumatismo na cabeça ou qualquer ferida que tenha envolvido tratamento cirúrgico).
  - se tem uma inflamação no esófago ou no 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 Accord’ abaixo.
  - se está a tomar medicamentos anti-inflamatórios, tais como: diclofenac, ibuprofeno e piroxicam.
  - se tem uma infeção do coração (endocardite bacteriana).
  - se sabe que tem a 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, a utilização deste medicamento não é recomendada.

### **Tenha especial cuidado com Dabigatrano etexilato Accord**

- se precisar de ser operado(a): neste caso, terá de interromper temporariamente a toma de Dabigatrano etexilato Accord durante a cirurgia e algum tempo após a cirurgia, devido ao aumento do risco de hemorragia. É

muito importante que tome Dabigatrano etexilato Accord antes e depois da cirurgia exatamente às horas que o seu médico lhe disse.

- 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 Accord 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 bexiga, depois de passar o efeito da anestesia, pois é necessário cuidado urgente.
- se cair ou se se lesionar durante o tratamento, especialmente se bater com a cabeça. Procure, por favor, cuidados médicos com urgência. Poderá precisar de ser avaliado por um médico, pois pode estar em risco aumentado de hemorragia.
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolipídica (uma doença do sistema imunitário que provoca 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 Accord**

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 Accord, deve informar o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos listados abaixo:**

- Medicamentos para reduzir a coagulação sanguínea (p. ex.: varfarina, fenprocumona, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabano e ácido acetilsalicílico)
- Medicamentos para tratar infeções fúngicas (p. ex.: cetoconazol e itraconazol), exceto se forem apenas para aplicação na pele.
- Medicamentos para tratar os batimentos cardíacos anormais (p. ex.: amiodarona, dronedarona, quinidina e 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 Accord, dependendo da condição para a qual este lhe foi prescrito. Ver secção 3.
- Medicamentos para prevenir a rejeição do órgão após transplante (p. ex.: tacrolímus e 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 (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para a depressão
- Medicamentos antidepressivos designados inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina
- Rifampicina ou claritromicina (dois antibióticos)
- Medicamentos antivíricos para a SIDA (p. ex.: ritonavir)
- Certos medicamentos para tratar a epilepsia (p. ex.: carbamazepina e fenitoína)

### **Gravidez e amamentação**

Os efeitos do Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord.

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Dabigatrano etexilato Accord.

## Condução de veículos e utilização de máquinas

Dabigatrano etexilato Accord não tem quaisquer efeitos conhecidos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### Dabigatrano etexilato Accord contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## 3. Como tomar Dabigatrano etexilato Accord

Dabigatrano etexilato Accord cápsulas pode ser utilizado em adultos e crianças com 8 anos de idade ou mais que consigam engolir as cápsulas inteiras. Outras formas de dosagem tais como granulado revestido está disponível para o tratamento de crianças com menos de 12 anos de idade, a partir do momento que conseguem engolir alimentos moles.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

### Tome Dabigatrano etexilato Accord tal como recomendado para as seguintes condições:

#### Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após cirurgia de substituição da anca ou do joelho

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 Accord, 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 ao dia seguinte à cirurgia, deve iniciar o mesmo com uma dose de 2 cápsulas uma vez ao dia.

#### Após cirurgia de substituição do joelho

Deve iniciar o tratamento com Dabigatrano etexilato Accord 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 cirurgia de substituição da anca

Deve iniciar o tratamento com Dabigatrano etexilato Accord 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 tem **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 Accord, 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 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 Accord 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 Accord depois de o seu médico ter decidido que se atingiu o controlo normal da coagulação do sangue. Tome Dabigatrano etexilato Accord como indicado pelo seu médico.

#### Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

Dabigatrano etexilato Accord 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 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 indica as doses única e total diárias de Dabigatrano etexilato Accord em miligramas (mg). As doses dependem do peso em quilogramas (kg) e da idade em anos do doente.

Tabela 1: Tabela da posologia para Dabigatrano etexilato Accord 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 a combinação 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 mais uma cápsula de 150 mg ou  
uma cápsula de 110 mg mais duas cápsulas de 75 mg

220 mg: duas cápsulas de 110 mg

185 mg: uma cápsula de 75 mg mais uma cápsula de 110 mg  
150 mg: uma cápsula de 150 mg ou  
duas cápsulas de 75 mg

### **Como tomar Dabigatrano etexilato Accord**

Dabigatrano etexilato Accord pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água para assegurar a deglutição. Não parta, não mastigue e não esvazie o conteúdo das cápsulas, uma vez que isto 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 Accord 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 Accord**

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos após cirurgia de substituição da anca ou do joelho  
Continue com as restantes doses diárias de Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord**

Tome Dabigatrano etexilato Accord 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 a sensação de indigestão depois de tomar Dabigatrano etexilato Accord.

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 Accord afeta o sistema de coagulação sanguínea, por isso, a maioria dos efeitos indesejáveis está associada a sinais como nódoas negras ou hemorragia. 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 qualquer situação de hemorragia que não pare naturalmente, ou se tiver sinais de hemorragia excessiva (fraqueza invulgar, cansaço, palidez, tonturas, dor 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 cirurgia de substituição da anca ou do joelho

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância contida nos glóbulos vermelhos)
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

**Pouco frequentes** (podem 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
- Secreções pela ferida (saída de líquido pela ferida cirúrgica)
- Aumento das enzimas hepáticas
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, causado por problemas do fígado ou sangue

**Raros** (podem 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 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 intestino (incluindo úlcera no esófago)
- Inflamação do esófago e do estômago
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Dor de barriga ou do 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 falta de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infecção)
- 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** (podem 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 de barriga ou do estômago
- Indigestão
- Fezes líquidas ou moles frequentes
- Sentir-se enjoado

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer a partir das veias hemorroidárias, do reto ou no cérebro
- Formação de hematoma
- Tossir sangue ou expetoração com sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância contida nos glóbulos vermelhos)
- Reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Comichão
- Úlcera no estômago ou 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** (podem 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 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 do branco dos olhos, causado por problemas do 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 a infecção)
- Queda de cabelo

Num ensaio clínico, a taxa de ataques cardíacos com o Dabigatrano etexilato Accord foi numericamente superior à 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 dos pulmões

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer a partir do nariz, para o interior do estômago ou intestino, do reto, 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.
- Indigestão

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer numa articulação ou a partir de uma ferida
- A hemorragia pode ocorrer a partir das veias hemorroidárias
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue
- Formação de hematoma
- Tossir sangue ou expectoração com sangue
- Reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Comichão
- Úlcera no estômago ou intestino (incluindo úlcera no esófago)
- Inflamação do esófago e do estômago
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Sentir-se enjoado
- Vômitos
- Dor de barriga ou do estômago
- Fezes líquidas ou moles frequentes
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados
- Aumento das enzimas hepáticas

**Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer no local da incisão cirúrgica, ou no local de entrada de uma injeção ou no local de entrada de um cateter numa veia, ou no cérebro
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- 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
- Dificuldade em engolir

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Dificuldade em respirar ou pieira
- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância contida nos glóbulos vermelhos)
- Diminuição da proporção de glóbulos sanguíneos
- Redução do número ou mesmo falta de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infeção)
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, causado por problemas do fígado ou sangue
- Queda de cabelo

Num ensaio clínico, a taxa de ataques cardíacos com o Dabigatrano etexilato Accord foi numericamente superior à taxa com a varfarina. A ocorrência global foi baixa. Não foi observada diferença na taxa de ataques cardíacos em doentes tratados com dabigatrano comparativamente a doentes tratados com placebo.

## Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

### **Frequentes** (podem 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 inchaços de cor vermelha escura, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Formação de hematoma
- Sangrar do nariz
- 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 frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Redução do número de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infeção)
- A hemorragia pode ocorrer para o interior do estômago ou intestino, a partir do cérebro, do reto, do pénis/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 expetoração com sangue
- Dor de barriga ou do estômago
- Inflamação do esófago 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 infeção)
- 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 esófago)
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. 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.

## **5. Como conservar Dabigatrano etexilato Accord**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, blister e frasco, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Após a primeira abertura, o frasco pode ser utilizado durante um período até 60 dias.

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 Accord**

- A substância ativa é o dabigatrano. Cada cápsula contém 110 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).
- Os outros componentes são ácido tartárico (E334), hipromelose (E464), talco (E553b), hidroxipropilcelulose (E463), croscarmellose sódica (E468) e estearato de magnésio (E572) (ver secção 2 “Dabigatran etexilate contém sódio”).
- O invólucro da cápsula contém dióxido de titânio (E171) e hipromelose (E464).
- A tinta de impressão preta contém goma-laca (E904), propilenoglicol (E1520), óxido de ferro preto (E172) e hidróxido de potássio (E525).

### **Qual o aspeto de Dabigatrano etexilato Accord e conteúdo da embalagem**

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg são cápsulas de tamanho “1” (aprox. 19 x 7 mm), com uma cabeça branca opaca com a impressão “MD” e corpo branco opaco com a impressão “110” a tinta preta, contendo uma mistura de péletes de cor branca a amarelo claro e um granulado de cor amarelo claro.

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg cápsulas está disponível em apresentações contendo blisters de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 30, 60, 100 e 180 cápsulas numa embalagem exterior.

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg cápsulas está disponível em apresentações contendo blisters destacáveis para dose unitária de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 10x1, 30x1, 60x1, 100x1 e 180x1 cápsulas numa embalagem exterior.

Dabigatrano etexilato Accord 110 mg cápsulas está disponível em apresentações contendo um frasco de polipropileno com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 60 cápsulas numa embalagem exterior.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

## **Fabricante**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /  
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Tel: : +30 210 7488 821

## **Este folheto foi revisto pela última vez em**

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 Accord 150 mg cápsulas** dabigatrano etexilato

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante 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 apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Dabigatrano etexilato Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Dabigatrano etexilato Accord
3. Como tomar Dabigatrano etexilato Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dabigatrano etexilato Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Dabigatrano etexilato Accord e para que é utilizado**

Dabigatrano etexilato Accord contém a substância ativa dabigatrano etexilato e pertence a um grupo de medicamentos chamados anticoagulantes. Atua através do bloqueio de uma substância no organismo que está envolvida na formação de coágulos sanguíneos.

Dabigatrano etexilato Accord é utilizado em adultos para:

- 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 para prevenir a recorrência de coágulos sanguíneos nas veias das pernas e dos pulmões.

Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord**

##### **Não tome Dabigatrano etexilato Accord**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao dabigatrano etexilato ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem a função renal gravemente diminuída.
- se está atualmente com hemorragia.
- se tem uma doença num órgão do seu corpo que aumente o risco de hemorragia grave (p. ex.: úlcera gástrica, lesão ou hemorragia no cérebro, cirurgia recente do cérebro ou 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 sanguínea (p. ex.: varfarina, rivaroxabano, apixabano ou heparina), exceto quando estiver a mudar de tratamento

anticoagulante, enquanto tiver uma linha venosa ou arterial e receber heparina através dessa linha para a manter aberta ou enquanto o batimento do seu coração estiver a ser restaurado para um 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 do órgão 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 Accord. 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 incluída 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 (biópsia) no mês anterior.
  - se sofreu um traumatismo grave (p. ex.: fratura óssea, traumatismo na cabeça ou qualquer ferida que tenha envolvido tratamento cirúrgico).
  - se tem uma inflamação no esófago ou no 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 Accord’ abaixo.
  - se está a tomar medicamentos anti-inflamatórios, tais como: diclofenac, ibuprofeno e piroxicam.
  - se tem uma infeção do coração (endocardite bacteriana).
  - se sabe que tem a 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, a utilização deste medicamento não é recomendada.

### **Tenha especial cuidado com Dabigatrano etexilato Accord**

- se precisar de ser operado(a):  
neste caso, terá de interromper temporariamente a toma de Dabigatrano etexilato Accord durante a cirurgia e algum tempo após a cirurgia, devido ao aumento do risco de hemorragia. É muito importante que tome Dabigatrano etexilato Accord antes e depois da cirurgia exatamente às horas que o seu médico lhe disse.

- 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 Accord 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 bexiga, depois de passar o efeito da anestesia, pois é necessário cuidado urgente.
- se cair ou se se lesionar durante o tratamento, especialmente se bater com a cabeça. Procure, por favor, cuidados médicos com urgência. Poderá precisar de ser avaliado por um médico, pois pode estar em risco aumentado de hemorragia.
- se tem uma doença chamada síndrome antifosfolípídica (uma doença do sistema imunitário que provoca 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 Accord**

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 Accord, deve informar o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos listados abaixo:**

- Medicamentos para reduzir a coagulação sanguínea (p. ex.: varfarina, fenprocumona, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabano e ácido acetilsalicílico)
- Medicamentos para tratar infeções fúngicas (p. ex.: cetoconazol e itraconazol), exceto se forem apenas para aplicação na pele.
- Medicamentos para tratar os batimentos cardíacos anormais (p. ex.: amiodarona, dronedarona, quinidina e verapamilo).  
Se está a tomar medicamentos contendo verapamilo, o seu médico poderá dizer-lhe para utilizar uma dose reduzida de Dabigatrano etexilato Accord, dependendo da condição para a qual este lhe foi prescrito. Ver secção 3.
- Medicamentos para prevenir a rejeição do órgão após transplante (p. ex.: tacrolímus e 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 (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para a depressão
- Medicamentos antidepressivos designados inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina
- Rifampicina ou claritromicina (dois antibióticos)
- Medicamentos antivíricos para a SIDA (p. ex.: ritonavir)
- Certos medicamentos para tratar a epilepsia (p. ex.: carbamazepina e fenitoína)

### **Gravidez e amamentação**

Os efeitos do Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord.

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Dabigatrano etexilato Accord.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O Dabigatrano etexilato Accord não tem quaisquer efeitos conhecidos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Dabigatrano etexilato Accord contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar Dabigatrano etexilato Accord**

Dabigatrano etexilato Accord cápsulas pode ser utilizado em adultos e crianças com 8 anos de idade ou mais que consigam engolir as cápsulas inteiras. Outras formas de dosagem tais como granulado revestido está disponível para o tratamento de crianças com menos de 12 anos de idade, a partir do momento que conseguem engolir alimentos moles.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

#### **Tome Dabigatrano etexilato Accord tal 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 tem **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 Accord, 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 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 ou por um procedimento chamado ablação por cateter da fibrilhação auricular. Tome Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord depois de o seu médico ter decidido que se atingiu o controlo normal da coagulação do sangue. Tome Dabigatrano etexilato Accord como indicado pelo seu médico.

#### Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

Dabigatrano etexilato Accord 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 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 indica as doses única e total diárias de Dabigatrano etexilato Accord em miligramas (mg). As doses dependem do peso em quilogramas (kg) e da idade em anos do doente.

Tabela 1: Tabela da posologia para Dabigatrano etexilato Accord 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 a combinação 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 mais uma cápsula de 150 mg ou

uma cápsula de 110 mg mais duas cápsulas de 75 mg

220 mg: duas cápsulas de 110 mg

185 mg: uma cápsula de 75 mg mais uma cápsula de 110 mg

150 mg: uma cápsula de 150 mg ou

duas cápsulas de 75 mg

### Como tomar Dabigatrano etexilato Accord

Dabigatrano etexilato Accord pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água para assegurar a deglutição. Não parta, não mastigue e não esvazie o conteúdo das cápsulas, uma vez que isto 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 Accord 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 Accord

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 Accord

Tome Dabigatrano etexilato Accord 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 a sensação de indigestão depois de tomar Dabigatrano etexilato Accord.

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.

O Dabigatrano etexilato Accord afeta o sistema de coagulação sanguínea, por isso, a maioria dos efeitos indesejáveis está associada a sinais como nódoas negras ou hemorragia. 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 qualquer situação de hemorragia que não pare naturalmente, ou se tiver sinais de hemorragia excessiva (fraqueza invulgar, cansaço, palidez, tonturas, dor 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** (podem 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 de barriga ou do estômago
- Indigestão
- Fezes líquidas ou moles frequentes
- Sentir-se enjoado

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer a partir das veias hemorroidárias, do reto ou no cérebro
- Formação de hematoma
- Tossir sangue ou expetoração com sangue
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância contida nos glóbulos vermelhos)
- Reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Comichão
- Úlcera no estômago ou 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** (podem 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 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 do branco dos olhos, causado por problemas do 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 a infeção)
- Queda de cabelo

Num ensaio clínico, a taxa de ataques cardíacos com o Dabigatrano etexilato Accord foi numericamente superior à 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 dos pulmões

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer a partir do nariz, para o interior do estômago ou intestino, do reto, 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.
- Indigestão

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Hemorragia
- A hemorragia pode ocorrer numa articulação ou a partir de uma ferida
- A hemorragia pode ocorrer a partir das veias hemorroidárias
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue
- Formação de hematoma
- Tossir sangue ou expetoração com sangue
- Reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Comichão
- Úlcera no estômago ou intestino (incluindo úlcera no esófago)
- Inflamação do esófago e do estômago
- Refluxo do suco gástrico para o esófago
- Sentir-se enjoado
- Vômitos
- Dor de barriga ou do estômago
- Fezes líquidas ou moles frequentes
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados
- Aumento das enzimas hepáticas

**Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):

- A hemorragia pode ocorrer no local da incisão cirúrgica, ou no local de entrada de uma injeção ou no local de entrada de um cateter numa veia, ou no cérebro
- Diminuição do número de plaquetas no sangue
- 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
- Dificuldade em engolir

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Dificuldade em respirar ou pieira
- Diminuição da quantidade de hemoglobina no sangue (a substância contida nos glóbulos vermelhos)
- Diminuição da proporção de glóbulos sanguíneos
- Redução do número ou mesmo falta de glóbulos brancos (que ajudam a combater a infecção)
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, causado por problemas do fígado ou sangue
- Queda de cabelo

Num ensaio clínico, a taxa de ataques cardíacos com o Dabigatrano etexilato Accord foi numericamente superior à taxa com a varfarina. A ocorrência global foi baixa. Não foi observada diferença na taxa de ataques cardíacos em doentes tratados com dabigatrano comparativamente a doentes tratados com placebo.

#### Tratamento de coágulos sanguíneos e prevenção da recorrência dos mesmos em crianças

**Frequentes** (podem 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 inchaços de cor vermelha escura, com comichão, causada por uma reação alérgica
- Alteração súbita da pele que afeta a sua cor e aspeto
- Formação de hematoma
- Sangrar do nariz
- 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 frequentes** (podem 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 pénis/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 expetoração com sangue
- Dor ou do estômago
- Inflamação do esófago 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 esófago)
- Resultados dos testes laboratoriais da função hepática alterados

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. 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.

## **5. Como conservar Dabigatrano etexilato Accord**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, blister e frasco, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Após a primeira abertura, o frasco pode ser utilizado durante um período até 60 dias.

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 Accord**

- A substância ativa é o dabigatrano. Cada cápsula contém 150 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato).
- Os outros componentes são ácido tartárico (E334), hipromelose (E464), talco (E553b), hidroxipropilcelulose (E463), croscarmelose sódica (E468) e estearato de magnésio (E572) (ver secção 2 “Dabigatran etexilate contém sódio”).
- O invólucro da cápsula contém dióxido de titânio (E171) e hipromelose (E464).
- A tinta de impressão preta contém goma-laca (E904), propilenoglicol (E1520), óxido de ferro preto (E172) e hidróxido de potássio (E525).

### **Qual o aspeto de Dabigatrano etexilato Accord e conteúdo da embalagem**

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg são cápsulas de tamanho “0” (aprox. 22 x 8 mm), com uma cabeça branca opaca com a impressão “MD” e corpo branco opaco com a impressão “150” a tinta preta, contendo uma mistura de péletes de cor branca a amarelo claro e um granulado de cor amarelo claro..

Dabigatrano etexilato Accord 150 mg cápsulas está disponível em apresentações contendo blisters de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 30, 60 e 180 cápsulas numa embalagem exterior.

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas está disponível em apresentações contendo blisters destacáveis para dose unitária perfuradas de PE-PET/Alu/PEdessecante OPA/Alu contendo 10x1, 30x1, 60x1 e 180x1 cápsulas numa embalagem exterior.

Dabigatran etexilato Accord 150 mg cápsulas está disponível em apresentações contendo um frasco de polipropileno com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 60 cápsulas numa embalagem exterior.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Espanha

### **Fabricante**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /  
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Tel: : +30 210 7488 821

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

## CARTÃO PARA O DOENTE

### Índice

Dabigatrano etexilato Accord cápsulas  
dabigatrano etexilato

- Este cartão deve estar sempre consigo/com o cuidador
- Certifique-se que utiliza sempre a versão mais recente [xxxx 202x]

### Caro Doente/Cuidador de um doente pediátrico,

O seu médico/médico do seu filho iniciou o tratamento com Dabigatrano etexilato Accord. Para que possa utilizar Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord.

### Dabigatrano etexilato Accord Informação para os Doentes/Cuidadores de doentes pediátricos

Sobre o seu tratamento/tratamento do seu filho

- Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord. Nunca omita uma dose nem pare de tomar/administrar Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord antes de qualquer cirurgia/procedimento invasivo.
- Dabigatrano etexilato Accord cápsulas pode ser tomado com ou sem alimentos. A cápsula deve ser engolida inteira com um copo de água. Não deve partir nem mastigar a cápsula nem deve esvaziar o conteúdo da cápsula.

Quando é que deve procurar aconselhamento médico

- A toma de Dabigatrano etexilato Accord 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, sangramento do nariz, 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, expectoração com sangue, vômitos 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 Accord sem falar com o seu médico/médico do seu filho, se sentir/o seu filho sentir azia, náuseas, vômitos, desconforto no estômago, inchaço ou dor na região abdominal superior.

### Dabigatrano etexilato Accord Informação para os Profissionais de Saúde

- Dabigatrano etexilato Accord é um anticoagulante oral (inibidor direto da trombina).
- Poderá ser necessário interromper a toma de Dabigatrano etexilato Accord antes de uma cirurgia ou outros procedimentos invasivos.

- Em caso de acontecimentos hemorrágicos *major*, o Dabigatrano etexilato Accord 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 Accord, consulte o Resumo das Características do Medicamento de Dabigatrano etexilato Accord e de idarucizumab.
- Dabigatrano etexilato Accord é eliminado sobretudo pelo rim, devendo ser mantida uma diurese adequada. Dabigatrano etexilato Accord 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 do Dabigatrano etexilato Accord®