

São Paulo, 16 de novembro de 2012

Referência: Comunicação para os Profissionais de Saúde sobre o risco de sangramento associado com o tratamento com Pradaxa® (etexilato de dabigatrana)

Caro Profissional de Saúde,

Esta carta é para lhe informar sobre o risco de sangramento associado ao tratamento com Pradaxa® (etexilato de dabigatrana) e recomendações para reduzir esse risco.

Dabigatrana é um inibidor direto da trombina potente, competitivo e reversível que inibe a coagulação sanguínea evitando, dessa forma, a formação de trombos.

Pradaxa® é aprovado no Brasil para as seguintes indicações:

1. Prevenção de eventos tromboembólicos venosos em pacientes adultos que foram submetidos à cirurgia ortopédica eletiva.
2. Prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução da mortalidade vascular em pacientes adultos com fibrilação atrial.

Risco de hemorragia

Tal como acontece com todos os anticoagulantes, Pradaxa® deve ser utilizado com cautela em condições que aumentam o risco de sangramento e no uso concomitante com outros fármacos que afetam a hemostasia pela inibição da agregação plaquetária. Uma queda inexplicável na hemoglobina e/ou hematócrito ou pressão arterial deve levar a uma busca do local do sangramento.

Fatores que estão associados com o aumento dos níveis plasmáticos de dabigatrana incluem:

- Diminuição da função renal (clearance de creatinina de 30-50 ml/min),
- Idade \geq 75 anos,
- Baixo peso corporal ($<$ 50 kg),
- Uso concomitante de fortes inibidores da glicoproteína-P (por exemplo, amiodarona, quinidina ou verapamil)

Tal como acontece com todos os anticoagulantes, o uso do ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel ou drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINEs), bem como a presença de esofagite, gastrite, ou refluxo gastroesofágico aumenta o risco de sangramento gastrointestinal. A administração de um inibidor de bomba de próton pode ser considerada para a prevenção do sangramento gastrointestinal.

O risco de sangramento pode ser aumentado em pacientes tratados concomitantemente com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da

noradrenalina (ISRSN).

Pradaxa[®] é contra-indicado em:

- Hipersensibilidade conhecida à dabigatrana ou ao etexilato de dabigatrana ou a um dos excipientes do produto.
- Insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), pois não há dados que apoiem o uso nestes pacientes.
- Manifestações hemorrágicas, pacientes com diáteses hemorrágicas, ou pacientes com comprometimento espontâneo ou farmacológico da hemostasia.
- Lesão de órgãos com risco de sangramento significativo, inclusive acidente vascular cerebral hemorrágico nos últimos seis meses.
- Cateter implantado no canal medular ou epidural e durante a primeira hora após sua remoção
- Tratamento concomitante com cetoconazol sistêmico.

A estreita vigilância clínica (procura de sinais de sangramento ou de anemia) é recomendada durante todo o período de tratamento, especialmente se os fatores de risco são combinados. O ajuste de dose deve ser decidido a critério do médico, após uma avaliação da relação entre risco e benefício para um paciente individual.

Manejo do risco de sangramento

A fim de reduzir o risco de sangramento, as seguintes recomendações devem ser consideradas:

- Certifique-se que seus pacientes conhecem os sinais e sintomas de sangramento e quando devem procurar atendimento médico.
- Antes do início do tratamento com Pradaxa[®], a função renal deve ser avaliada através do cálculo do clearance de creatinina para excluir os pacientes com insuficiência renal grave (clearance < 30 mL/min).
- A função renal deve ser reavaliada durante o tratamento com Pradaxa[®] quando há uma suspeita de declínio da função renal ou deterioração (por exemplo, função renal flutuante, uso de diuréticos, hipovolemia, etc).
- Para pacientes > 75 anos de idade ou com insuficiência renal, a função renal deve ser reavaliada pelo menos 1 (uma) vez ao ano.
- Como os valores isolados de creatinina sérica não são suficientes (na maioria das vezes) para uma avaliação precisa da função renal, o clearance de creatinina deve ser determinado.

Um teste de coagulação pode ajudar a identificar os pacientes com risco aumentado de sangramento causado por exposição excessiva ao Pradaxa[®]. Quando é identificada uma exposição excessiva ao Pradaxa[®] em pacientes com risco elevado de sangramento, a dose de 220 mg, administrada como uma cápsula de 110 mg duas vezes por dia, é recomendada. Quando ocorrer um sangramento clinicamente relevante, o tratamento deve ser interrompido.

Os pacientes com 80 anos ou mais devem ser tratados com uma dose diária de 220 mg administrada oralmente com cápsulas de 110 mg duas vezes ao dia.

Avaliação da atividade anticoagulante

O Pradaxa[®], em geral, não requer um acompanhamento anticoagulante de rotina. No entanto, a medição da anticoagulação relacionada a dabigatrana pode ser útil para identificar um possível aumento do risco de sangramento. Nota-se que o teste de RNI não é confiável em pacientes em tratamento com Pradaxa[®] e elevações falso - positivas do RNI foram relatadas. Portanto os testes RNI não devem ser realizados. O

tempo de trombina diluído (TTd), tempo de coagulação ecarina (ECT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) podem fornecer informações úteis, mas os testes não são padronizados, e os resultados devem ser interpretados com cautela.

A tabela a seguir mostra os limiares dos testes de coagulação na calha que podem ser associados com um risco aumentado de sangramento.

Teste (valor na calha)	Indicação	
	Prevenção de eventos trombo embólicos venosos	Prevenção de AVC e embolia sistêmica
TTd [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-vezes acima do limite normal]	Sem dados	> 3
TTPA [x-vezes acima do limite normal]	> 1.3	> 2
RNI	Não deve ser realizado	Não deve ser realizado

Manejo do sangramento em pacientes tratados com Pradaxa®

Em pacientes tratados com Pradaxa® que desenvolvem um sangramento, as mesmas medidas gerais devem ser aplicadas como com todos os anticoagulantes:

- Ajustar a dose de Pradaxa® ou descontinuar o tratamento se necessário,
- Corrigir a fonte do sangramento,
- Manter a diurese adequada antes do início do tratamento padrão:
 - Hemostasia cirúrgica;
 - Reposição de volume (por exemplo, concentrado de hemácias, plasma fresco congelado);
 - Considerar a aplicação dos concentrados de fatores, por exemplo, Concentrado de Complexo Protrombínico (CCP) ou Fator VII (alguns resultados pré-clínicos apoiam, mas há limitadas evidências clínicas disponíveis);
 - Considerar concentrados de plaquetas: o uso pode ser considerado se a trombocitopenia está presente ou se inibidores plaquetários de longa ação (ex. aspirina, clopidogrel) foram administrados;
- Eliminação de dabigatrana por hemodiálise, hemoperfusão constantes ou filtração de carvão ativado em caso de emergência (no entanto, para esta abordagem não há experiência clínica prévia).

A segurança e eficácia do Pradaxa® foram amplamente estudados em um estudo clínico global, fase III, PROBE (prospectivo, randomizado, aberto com avaliação cega do desfecho final) com mais de 18.000 pacientes (Estudo RE-LY, 2009). O estudo RE-LY demonstrou que o etexilato de dabigatrana, na dose de 110 mg duas vezes ao dia, é não- inferior à varfarina na prevenção de AVC e eventos embólicos sistêmicos em pacientes com fibrilação atrial, com o risco reduzido de sangramentos maiores e menores em comparação com a varfarina.

A dose de 150 mg duas vezes ao dia reduz significativamente o risco de AVC isquêmico e hemorrágico, morte vascular, sangramento intracerebral, sangramentos totais e com risco à vida em comparação com a varfarina, com taxas semelhantes de sangramentos maiores.

Em outubro de 2010, Pradaxa® obteve a autorização de comercialização nos EUA para a prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes adultos com fibrilação atrial. Desde então, o FDA (Food and Drug Administration) tem acompanhado de perto a taxa de eventos adversos associados com o tratamento com Pradaxa®.

Em março de 2008 e em agosto de 2011, o Pradaxa® obteve a autorização de comercialização na União Européia para “prevenção de eventos tromboembólicos venosos em pacientes adultos que foram

submetidos à cirurgia ortopédica eletiva” e para “prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes adultos com fibrilação atrial”. Recentemente em outubro de 2012 o Comitê para Produtos Medicinais para Uso Humano da Agência de Medicamentos Europeia (EMA) adotou uma opinião positiva para a renovação da autorização da comercialização do Pradaxa® e reconfirmou que o balanço entre benefício-risco continua positivo.

Em 02 de novembro de 2012, o FDA apresentou os resultados de uma análise sobre o risco de sangramentos graves associadas ao uso dos anticoagulantes (‘afinadores do sangue’) Pradaxa® e varfarina (Coumadin e genéricos). Essa avaliação foi feita com base nas informações recebidas de seguradoras e dados administrativos obtidos de uma iniciativa sentinela (piloto) do FDA e investigou de perto as taxas reais de hemorragias gastrointestinais e intracranianas nos novos usuários de Pradaxa® em comparação com os novos usuários de varfarina no cenário pós-comercialização. Os resultados desta avaliação indicam que as taxas de sangramento associadas à nova utilização de Pradaxa® não parecem ser mais elevadas do que as taxas de sangramento associadas com a nova utilização de varfarina, o que é consistente com as observações do estudo RE-LY.

Boehringer Ingelheim constantemente acompanha de perto o perfil de segurança de todos os seus produtos, incluindo o Pradaxa®. Em colaboração com as autoridades sanitárias, a Boehringer Ingelheim se esforça para que a bula do produto reflita adequadamente os riscos e benefícios de todos os seus produtos.

Para obter informações médicas adicionais sobre o Pradaxa®, por favor, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Cliente 0800 701 6633 da Boehringer Ingelheim.

Departamento Médico
Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA