

---

## PRADAXA®

---

### INDICATIONS

Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Les gélules de Pradaxa® doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliments.

*Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou :*

La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours.

*Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche :*

La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 28 à 35 jours.

*Pour l'une ou l'autre chirurgie :*

Si l'hémostase n'est pas contrôlée, le traitement doit être instauré plus tard. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'intervention, la posologie doit être de 2 gélules une fois par jour, dès le début.

*Populations particulières :*

- **Insuffisance rénale :**  
Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (cf Contre-indications).  
Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).  
Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de genou, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 10 jours.  
Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 28 à 35 jours.
- **Sujets âgés :**  
Chez les patients âgés (plus de 75 ans), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).  
Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de genou, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 10 jours.  
Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 28 à 35 jours.
- **Insuffisance hépatique :** les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques. L'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population de patients (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique). Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- **Poids :** l'expérience clinique à la posologie recommandée est très restreinte chez les patients pesant moins de 50 kg ou plus de 110 kg. Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf Pharmacocinétique) mais une surveillance clinique étroite est recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

MedQual 23/03/2010

- Patients présentant un risque hémorragique accru en période postchirurgicale : les patients considérés à risque hémorragique ou à risque d'exposition accrue au médicament, notamment ceux présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min), doivent être traités avec prudence (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie).
- Enfants et adolescents :  
Il n'y a pas de données disponibles chez l'enfant et l'adolescent.  
L'utilisation de Pradaxa n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, étant donné l'absence de données de tolérance et d'efficacité.
- Administration concomitante de Pradaxa et d'amiodarone : la posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg/jour chez les patients traités à la fois par dabigatran éxétilate et amiodarone (cf Interactions).

*Passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale :*

Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose de Pradaxa avant le passage à un anticoagulant par voie parentérale (cf Interactions).

*Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa :*

Aucune donnée n'étant disponible, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par Pradaxa avant le moment où la prochaine dose d'anticoagulant par voie parentérale devrait être injectée (cf Interactions).

## EFFETS INDÉSIRABLES

Au total, 10 084 patients ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude lors de quatre essais contrôlés dans la prévention des ETEV. Parmi ces patients, 5419 ont reçu 150 mg ou 220 mg/jour de Pradaxa, 389 une dose inférieure à 150 mg/jour et 1168 une dose supérieure à 220 mg/jour.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez environ 14 % des patients. La fréquence des événements hémorragiques majeurs (incluant les saignements au niveau de la plaie) a été inférieure à 2 %.

Bien que de fréquence rare dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire à une issue fatale.

Le tableau 1 donne le nombre (%) de patients ayant présenté des événements hémorragiques au cours de la période de traitement en fonction de la dose, lors des deux essais cliniques pivots menés dans la prévention des ETEV.

	Dabigatran éxétilate 150 mg n (%)	Dabigatran éxétilate 220 mg n (%)	Énoxaparine n (%)
Traités	1866 (100)	1825 (100)	1848 (100)
Hémorragie majeure	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Hémorragie de tout type	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Système classe organe/terme préférentiel	Dabigatran éxétilate 150 mg n (%)	Dabigatran éxétilate 220 mg n (%)	Énoxaparine n (%)
Nombre de patients traités	2737 (100)	2682 (100)	3108 (100)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>			
Fréquent :			
- Anémie	110 (4,0)	117 (4,4)	141 (4,5)
Peu fréquent :			
- Thrombopénie	5 (0,2)	2 (0,1)	5 (0,2)
<i>Affections vasculaires :</i>			
Fréquent :			
- Hématome	38 (1,4)	37 (1,4)	55 (1,8)
- Hématome traumatique	37 (1,4)	41 (1,5)	51 (1,6)

## MedQual 23/03/2010

- Hémorragie de la plaie	35 (1,3)	28 (1,0)	31 (1,0)
Peu fréquent :			
- Hémorragie	5 (0,2)	18 (0,7)	21 (0,7)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>			
Peu fréquent :			
- Épistaxis	19 (0,7)	15 (0,6)	13 (0,4)
<i>Affections gastro-intestinales :</i>			
Fréquent :			
- Hémorragie gastro-intestinale	33 (1,2)	17 (0,6)	20 (0,6)
Peu fréquent :			
- Hémorragie rectale	12 (0,4)	15 (0,6)	5 (0,2)
- Hémorragie hémorroïdaire	4 (0,2)	8 (0,3)	2 (0,1)
<i>Affections hépatobiliaires :</i>			
Peu fréquent :			
- Augmentation de l'alanine aminotransférase	18 (0,7)	7 (0,3)	28 (0,9)
- Augmentation de l'aspartate aminotransférase	9 (0,3)	5 (0,2)	15 (0,5)
- Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	6 (0,2)	10 (0,4)	7 (0,2)
- Augmentation des enzymes hépatiques	4 (0,2)	5 (0,2)	11 (0,4)
- Hyperbilirubinémie	4 (0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
- Augmentation des transaminases	0 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>			
Fréquent :			
- Hémorragie cutanée	45 (1,6)	57 (2,1)	61 (2,0)
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques :</i>			
Peu fréquent :			
- Hémarthrose	9 (0,3)	7 (0,3)	17 (0,6)
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i>			
Fréquent :			
- Hématurie	38 (1,4)	33 (1,4)	25 (0,8)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>			
Peu fréquent :			
- Hémorragie au site d'injection	21 (0,8)	19 (0,7)	27 (0,9)
- Écoulement sanglant	2 (0,1)	6 (0,2)	6 (0,2)
- Hémorragie au site d'un cathéter	2 (0,1)	1 (0,0)	7 (0,2)
<i>Investigations :</i>			
Fréquent :			
- Diminution de l'hémoglobininémie	45 (1,6)	35 (1,3)	74 (2,4)
Peu fréquent :			
- Diminution de l'hématocrite	0 (0,0)	6 (0,2)	4 (0,1)
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :</i>			
Fréquent :			
- Sécrétion de la plaie	130 (4,8)	130 (4,9)	93 (3,0)
- Anémie postopératoire	99 (3,6)	87 (3,2)	120 (3,7)
- Hématome postinterventionnel	66 (2,4)	45 (1,7)	78 (2,5)
- Hémorragie postinterventionnelle	37 (1,4)	54 (2,0)	56 (1,8)

- Écoulement postinterventionnel	31 (1,1)	34 (1,3)	31 (1,0)
<i>Actes médicaux et chirurgicaux :</i>			
Peu fréquent :			
- Drainage postinterventionnel	11 (0,4)	13 (0,5)	16 (0,5)
- Drainage de la plaie	1 (0,0)	4 (0,2)	2 (0,1)

Les données suivantes concernant le taux d'ALAT (tableau 3) ont été également obtenues lors des études de phase III.

	Dabigatran éxétilate 150 mg n (%)	Dabigatran éxétilate 220 mg n (%)	Énoxaparine n (%)
Incidence totale des taux d'ALAT supérieurs à 3 x LSN	68 (2,5)	58 (2,2)	95 (3,5)

## MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

### *Insuffisance hépatique :*

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (N) ont été exclus des essais cliniques contrôlés. L'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population. Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard.

### *Risque hémorragique :*

Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier dans les situations mentionnées ci-dessous, ces situations pouvant majorer le risque hémorragique : pathologies avec un risque accru de saignement, notamment troubles congénitaux ou acquis de la coagulation, thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes, maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive, biopsie récente, traumatisme majeur récent, hémorragie intracrânienne récente ou intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, endocardite bactérienne.

L'exposition au dabigatran est plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients de moins de 50 kg et les sujets âgés (cf Posologie/Mode d'administration et Pharmacocinétique). Dans ces cas, Pradaxa doit être administré avec prudence et une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignements ou d'anémie) doit être mise en place pendant toute la durée du traitement (cf Posologie/Mode d'administration). En cas d'hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté et l'origine des saignements recherchée (cf Surdosage).

Les produits augmentant le risque hémorragique ne doivent pas être conjointement administrés avec Pradaxa ou doivent l'être avec prudence (cf Interactions).

### *Patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques :*

Il existe peu de données disponibles sur l'efficacité et la tolérance de dabigatran chez ces patients qui doivent donc être traités avec prudence.

### *Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire :*

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure, des hématomes périduraux ou rachidiens, susceptibles d'induire une paralysie prolongée ou permanente, ne peuvent être exclus lors de l'administration de dabigatran au décours d'une rachianesthésie, d'une anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation postopératoire prolongée de cathéters périduraux ou par l'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur l'hémostase.

Par conséquent, l'administration de Pradaxa n'est pas recommandée chez les patients subissant une anesthésie avec utilisation postopératoire prolongée de cathéters périduraux

La première dose de Pradaxa doit être administrée au plus tôt 2 heures après le retrait du cathéter. Ces patients doivent être fréquemment surveillés pour rechercher des signes ou symptômes d'atteinte neurologique.

### *Chirurgie pour fracture de hanche :*

Il n'existe pas de donnée concernant l'administration de Pradaxa chez les patients ayant subi une chirurgie pour fracture de hanche. Le traitement n'est donc pas recommandé.

### *Colorants :*

Les gélules de Pradaxa contiennent le colorant jaune orangé (E 110), qui peut être à l'origine de réactions allergiques.