



## Le 1<sup>er</sup> anticoagulant oral dans la FA depuis les AVK\*

Paris, septembre 2011

Chère Consœur, Cher Confrère,

Les laboratoires Boehringer Ingelheim ont le plaisir de vous annoncer l'extension d'indication de Pradaxa<sup>®</sup>.

**Pradaxa<sup>®</sup> est indiqué en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque suivants :**

- antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- insuffisance cardiaque symptomatique, classe  $\geq 2$  New York Heart Association (NYHA)
- âge  $\geq 75$  ans
- âge  $\geq 65$  ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.

La dose quotidienne recommandée de Pradaxa<sup>®</sup> en prévention des AVC liés à la fibrillation atriale non valvulaire est de 300 mg, soit **une gélule de 150 mg deux fois par jour.**

Chez certaines populations particulières, la dose quotidienne de Pradaxa<sup>®</sup> pourra être réduite à 220 mg soit une gélule de 110 mg deux fois par jour :

- patients  $\geq 80$  ans,
- patients présentant un risque hémorragique accru\*\*,
- patients entre 75 et 80 ans, présentant un risque thromboembolique faible mais un risque hémorragique élevé,
- patients traités par vérapamil,
- éventuellement les patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien.

**Pradaxa<sup>®</sup> est le 1<sup>er</sup> anticoagulant oral depuis les Anti-vitamines K (AVK) à disposer d'une AMM dans cette indication.** Pradaxa<sup>®</sup> ne nécessite pas de surveillance de l'INR et donc pas d'ajustement posologique au quotidien pour atteindre l'effet thérapeutique attendu\*\*\*.

A la date du 1<sup>er</sup> septembre 2011, Pradaxa<sup>®</sup> 150 mg est non disponible et le dosage Pradaxa<sup>®</sup> 110 mg est non remboursé dans cette indication.

Pour plus d'informations concernant Pradaxa<sup>®</sup>, vous pouvez consulter les mentions légales du produit ci-après. Vous pouvez également vous connecter sur le site internet dédié à Pradaxa<sup>®</sup> : [www.anticoagulant.fr](http://www.anticoagulant.fr)

Nos délégués médicaux ainsi que notre service d'information médicale se tiennent à votre disposition pour toute information complémentaire au 03 26 50 45 33 ou par mail à [infomedisieg.rei@boehringer-ingelheim.com](mailto:infomedisieg.rei@boehringer-ingelheim.com)

Nous vous remercions de l'attention que vous porterez à ces informations et vous prions d'agréer, Chère Consœur, Cher Confrère, l'expression de nos meilleures salutations.

Dr Stéphane Pollentier  
Directeur Médical

Edith Robillard  
Pharmacien responsable

\*Pradaxa<sup>®</sup> est le 1<sup>er</sup> anticoagulant oral à disposer d'une AMM en prévention des AVC liés à la fibrillation atriale depuis les antivitamines K.

\*\*Pour une information plus complète sur les patients présentant un risque hémorragique accru, veuillez consulter la rubrique posologie et mode d'administration du RCP du Produit Pradaxa<sup>®</sup>.

\*\*\*La mesure de l'activité anticoagulante du dabigatran peut être utile pour éviter une exposition excessive au dabigatran en présence de facteurs de risque associé. Pour une information plus complète, veuillez consulter la rubrique posologie et mode d'administration du RCP du Produit Pradaxa<sup>®</sup>.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Pradaxa 75 mg, Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg, gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** p. gélule: Dabigatran etexilate : 75 mg, 110 mg et 150 mg, (sous forme de mésilate). **Excipients :** Chaque gélule contient respectivement 2, 3 et 4 microgrammes de colorant jaune orangé (E110). Pour la liste complète des excipients, cf. **Liste des excipients**. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule. Gélule imprimée, composée d'une coiffe opaque bleu clair et d'un corps opaque de couleur crème, respectivement de taille 2, 1 et 0 rempli de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé respectivement du code « R 75 », « R 110 » ou « R 150 ». **DONNÉES CLINIQUES - INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** • **Pradaxa 75 et 110 mg :** Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. • **Pradaxa 110 et 150 mg :** Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ; Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ; Insuffisance cardiaque symptomatique, classe  $\geq$  2 New York Heart Association (NYHA) ; Age  $\geq$  75 ans ; Age  $\geq$  65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie :** **Prévention des ETEV :** *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. *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. **Insuffisance rénale :** Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ( $Cl_{Cr}$ ) < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (cf. **Contre-indications**). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{Cr}$  30-50 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 spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques**). **Administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil) :** La posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg/jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise, chez les patients traités à la fois par dabigatran etexilate et amiodarone, quinidine ou vérapamil (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). Dans cette situation, Pradaxa et le médicament inhibiteur de la P-glycoprotéine doivent être pris simultanément. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante par dabigatran etexilate et vérapamil, une diminution de la posologie de Pradaxa à 75 mg par jour doit être envisagée (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**).  **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 spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques**). **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 évaluant la prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Aucune expérience de traitement n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques**). **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. **Propriétés pharmacocinétiques**), mais une surveillance clinique étroite est recommandée (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). **Sexe :** Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf. **Propriétés pharmacocinétiques**). **Changement de traitement :** *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 avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). *Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa :* Le dabigatran etexilate doit être administré 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement, ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse) (cf. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). **Population pédiatrique :** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Pradaxa dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. L'utilisation de Pradaxa n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans étant donné l'absence de données de tolérance et d'efficacité. **Dose oubliée :** Il est recommandé de poursuivre le dabigatran etexilate à la dose quotidienne habituelle le lendemain à la même heure. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. **Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque :** La dose quotidienne recommandée de Pradaxa est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le traitement

doit être poursuivi au long cours. En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale. **Sujets âgés :** La dose quotidienne chez les patients âgés de 75 à 80 ans est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). La dose quotidienne chez les patients de 80 ans ou plus doit être de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population. **Patients présentant un risque hémorragique :** Les patients présentant un risque hémorragique accru (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques**) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie). Le médecin pourra envisager une adaptation de la dose après l'évaluation du bénéfice et du risque potentiel chez un patient donné. Un test de coagulation (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**) peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran. En cas d'exposition excessive au dabigatran chez des patients à risque hémorragique élevé, une dose de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, est recommandée. Le traitement doit être arrêté en cas de saignement cliniquement pertinent. Une dose de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). **Insuffisance rénale :** Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ( $Cl_{Cr}$ ) < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (cf. **Contre-indications**). Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ( $Cl_{Cr}$  50 -  $\leq$  80 mL/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{Cr}$  30-50 mL/min), la dose recommandée de Pradaxa est également de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose de Pradaxa à 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, devra être envisagée (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques**). Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale. **Administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil) :** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'amiodarone ou la quinidine (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques**). La posologie doit être réduite à 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, chez les patients traités à la fois par dabigatran etexilate et vérapamil (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). Dans ce cas, Pradaxa et le vérapamil doivent être pris simultanément. **Poids :** Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf. **Propriétés pharmacocinétiques**), mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients pesant moins de 50 kg (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). **Sexe :** Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (cf. **Propriétés pharmacocinétiques**). **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 évaluant la prévention des AVC et des ES liés à une fibrillation atriale. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques**). **Changement de traitement :** *Passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale :* Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran etexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale (cf. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). *Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa :* Le dabigatran etexilate doit être administré 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse) (cf. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). *Passage de Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K (AVK) :* L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la  $Cl_{Cr}$ , comme suit :  $Cl_{Cr} \geq 50$  mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate ;  $Cl_{Cr} \geq 30$  - < 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate. *Passage des AVK à Pradaxa :* Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran etexilate peut être administré dès que l'International Normalized Ratio (INR) est < 2,0. **Cardioversion :** Les patients peuvent rester sous dabigatran etexilate lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. **Population pédiatrique :** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Pradaxa dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire. L'utilisation de Pradaxa n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans étant donné l'absence de données de tolérance et d'efficacité. **Dose oubliée :** Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, ne pas rattraper la dose oubliée. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. **Mode d'administration :** Les gélules de Pradaxa doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliments. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement (cf. **Propriétés pharmacocinétiques et Précautions particulières d'élimination et manipulation**). **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; Insuffisance rénale sévère ( $Cl_{Cr}$  < 30 mL/min) ; Saignement évolutif cliniquement significatif ; Lésion organique susceptible de saigner ;

Altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase ; Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie ; Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et le tacrolimus (cf. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** : **Insuffisance hépatique** : Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques contrôlés évaluant la prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ainsi que de l'étude évaluant le dabigatran dans la prévention de l'AVC et de l'ES liés à une fibrillation atriale. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population. Risque hémorragique : Comme avec tous les anticoagulants, le dabigatran etexilate doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru. Au cours du traitement avec dabigatran, un saignement peut se produire à n'importe quel endroit. Une chute inexplicable du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou une baisse de la pression artérielle doivent faire rechercher une source de saignement. Certains facteurs sont associés à une augmentation des taux plasmatiques de dabigatran, notamment une fonction rénale diminuée (Cl<sub>C</sub> 30-50 mL/min), l'âge ≥ 75 ans, un faible poids < 50 kg, ou une co-médication avec des inhibiteurs puissants de la P-gp (par exemple amiodarone, quinidine ou vérapamil) (cf. **Posologie et mode d'administration, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques**). Le dabigatran a été associé à des taux plus élevés de saignement gastro-intestinal (GI) majeur qui ont été statistiquement significatifs avec le dabigatran etexilate 150 mg administré deux fois par jour. Ce risque accru a été observé chez les personnes âgées (≥ 75 ans). L'administration d'acide acétylsalicylique (AAS), de clopidogrel ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une oesophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-oesophagien nécessitant un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou par antihistaminique H2 augmentent le risque de saignement gastro-intestinal. Chez ces patients, une dose de 220 mg de dabigatran, sous forme d'une gélule de 110 mg administrée deux fois par jour, doit être envisagée (cf. **Posologie et mode d'administration**). L'administration d'un IPP peut être envisagée pour prévenir les saignements GI. Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'une anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier si des facteurs de risques sont associés (cf. **Propriétés pharmacodynamiques**). **Le tableau 1 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique.**

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Age ≥ 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<b>Majeur</b> : Insuffisance rénale modérée (Cl <sub>C</sub> 30-50 mL/min) ; Traitement concomitant avec un inhibiteur de la P-gp <b>Mineur</b> : Faible poids (< 50 kg)
Interactions pharmacodynamiques	AAS ; AINS ; Clopidogrel
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation ; thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes ; Maladie ulcéreuse GI active ; Hémorragie GI récente ; Biopsie récente ou traumatisme majeur ; Hémorragie intracrânienne (HIC) récente ; Intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique ; Endocardite bactérienne

La mesure de l'activité anticoagulante du dabigatran peut être utile pour éviter une exposition excessive au dabigatran en présence de facteurs de risques associés. La mesure du temps de céphaline activée (TCA) est largement utilisée et permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Chez les patients présentant un saignement ou qui ont un risque hémorragique, le TCA peut être utile pour aider à déterminer une activité anticoagulante trop importante. Cependant, le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant, en particulier en cas de concentrations plasmatiques de dabigatran élevées. Des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence. Des tests quantitatifs plus sensibles, tels que le Temps de Thrombine (TT) calibré et dilué doivent être effectués si besoin (cf. **Propriétés pharmacodynamiques**). Le traitement par Pradaxa doit être arrêté chez les patients développant une insuffisance rénale aiguë (cf. **Contre-indications**). Peu de données sont disponibles chez les patients pesant moins de 50 kg (cf. **Propriétés pharmacocinétiques**). 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 au Pradaxa ou doivent l'être avec prudence (cf. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). **Interaction avec les inducteurs de la P-gp** : Une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran est attendue en cas d'administration concomitante avec des inducteurs de la P-gp (tels que la rifampicine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine, ou la phénytoïne), ce qui doit donc être évité (cf. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques**). **Actes chirurgicaux et interventions** : Les patients sous dabigatran etexilate qui subissent un acte chirurgical ou des interventions invasives présentent un risque hémorragique accru. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter provisoirement le traitement par dabigatran etexilate dans le cas d'interventions chirurgicales. Une prudence particulière est nécessaire lorsque le traitement est temporairement arrêté pour une intervention chirurgicale et un suivi de l'activité anticoagulante est recommandé. La clairance du dabigatran chez les patients présentant une insuffisance rénale peut être allongée (cf. **Propriétés pharmacocinétiques**). Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans ce cas, un test de coagulation (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques**) peut aider à déterminer si l'hémostase est toujours

modifiée. **Phase pré-opératoire** : Le tableau 2 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale.

Fonction rénale (Cl <sub>C</sub> en ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	Arrêt du dabigatran avant une chirurgie programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥ 80	~ 13	2 jours avant	24 heures avant
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 jours avant	1-2 jours avant
≥ 30 - < 50	~ 18	4 jours avant	2-3 jours avant (> 48 heures)

Si une intervention urgente est nécessaire, le traitement par dabigatran etexilate doit être provisoirement arrêté. Il convient de retarder si possible un acte chirurgical/une intervention au minimum 12 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut pas être retardée, le risque hémorragique peut être augmenté. Ce risque d'hémorragie doit être mesuré par rapport à l'urgence de l'intervention. **Rachianesthésie/ anesthésie péridurale/ponction lombaire** : Les interventions telles qu'une rachianesthésie peuvent nécessiter une hémostase complète. Le risque d'hématome rachidien ou épidual peut être augmenté en cas de geste traumatique ou répété et en cas d'utilisation prolongée de cathéters périduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté pour administrer la première dose de dabigatran etexilate. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidual est requise chez ces patients. **Patients avec un risque accru de saignements en période post-opératoire** : Les patients à risque de saignement ou les patients à risque de surexposition, notamment les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Cl<sub>C</sub> 30-50 mL/min), doivent être traités avec prudence (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques**). Ne reprendre le traitement qu'après avoir obtenu une hémostase complète. **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. **Pradaxa 75 et 110 mg** : 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. **Pradaxa 110 et 150 mg** : **Infarctus du myocarde** : Dans l'étude de phase III RE-LY (cf. **Propriétés pharmacodynamiques**), le taux global d'infarctus du myocarde (IDM) a été respectivement de 0,82 % ; 0,81 % et 0,64 % par an dans les groupes dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour et warfarine ; soit une augmentation du risque relatif pour le dabigatran de 29 % et de 27 % par rapport à la warfarine. Indépendamment du traitement, le risque absolu le plus élevé d'IDM a été observé dans les sous-groupes suivants, avec un risque relatif similaire : patients avec antécédent d'IDM, patients âgés de 65 ans et plus avec soit un diabète, soit une coronaropathie, patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % et patients présentant une insuffisance rénale modérée. De plus, un risque plus élevé d'IDM a été observé chez les patients prenant de façon concomitante de l'AAS (aspirine) et du clopidogrel ou du clopidogrel seul. **Pradaxa 75, 110 et 150 mg** : **Colorants** : Les gélules de Pradaxa contiennent le colorant jaune orangé (E110), qui peut être à l'origine de réactions allergiques. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : **Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires** : L'administration concomitante de Pradaxa avec les traitements suivants n'a pas été étudiée et pourrait augmenter le risque hémorragique : HNF, héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), thrombolytiques, antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, ticlopidine, prasugrel, dextran, sulfapyrazone, rivaroxaban et antagonistes de la vitamine K (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Les HNF peuvent être administrés à des doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux (cf. **Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Clopidogrel : Dans une étude de phase I réalisée chez de jeunes hommes volontaires sains, l'administration concomitante de dabigatran etexilate et de clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire par rapport au clopidogrel en monothérapie. De plus, les valeurs d'ASC<sub>T,ss</sub> et de C<sub>max,ss</sub> du dabigatran ainsi que les tests de la coagulation mesurant l'effet du dabigatran, ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurant l'effet du clopidogrel n'ont quasiment pas été modifiés entre le traitement combiné et les monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, les valeurs d'ASC<sub>T,ss</sub> et de C<sub>max,ss</sub> du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). AAS : L'effet de l'administration concomitante du dabigatran etexilate et d'AAS sur le risque hémorragique a été étudié chez des patients présentant une fibrillation atriale, dans une étude de phase II dans laquelle l'AAS a été administré de façon concomitante et randomisée. Sur la base d'une analyse de régression logistique, il apparaît que l'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour peut augmenter le risque de saignement de tout type de 12 % à 18 % (avec 81 mg d'AAS) et de 12 % à 24 % (avec 325 mg d'AAS) (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Les données recueillies dans l'étude de phase III RE-LY (cf. **Propriétés pharmacodynamiques**) ont montré qu'un traitement concomitant par AAS ou clopidogrel avec le dabigatran etexilate à des doses de 110 mg ou 150 mg deux fois par jour peut augmenter le risque d'hémorragie majeure (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Des taux plus élevés d'hémorragies avec un traitement concomitant par AAS ou clopidogrel ont également été observés pour la warfarine. AINS : Les AINS administrés pour une analgésie péri-opératoire de courte durée n'ont pas été associés à une augmentation du risque hémorragique en cas d'administration avec le dabigatran etexilate. En administration prolongée dans l'étude RE-LY, les AINS ont augmenté le risque hémorragique d'environ 50 % pour le dabigatran et la warfarine. En raison du risque hémorragique, une surveillance étroite des signes de saignement est recommandée, notamment avec les AINS à demi-vie d'élimination supérieure à 12 heures (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). HBPM : L'utilisation concomitante d'HBPM, telle que l'énoxaparine, et de

dabigatran etexilate n'a pas fait l'objet d'étude spécifique. Après l'administration sur 3 jours de 40 mg d'énoxaparine s.c. une fois par jour, l'exposition au dabigatran 24 heures après la dernière dose d'énoxaparine, était légèrement inférieure à celle observée après l'administration de dabigatran etexilate seul (dose unique de 220 mg). Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran etexilate associée à un pré-traitement par énoxaparine par rapport à celle observée après un traitement par dabigatran etexilate seul. Cela serait dû à un effet rémanent du traitement par énoxaparine, et n'est pas considéré comme pertinent cliniquement. Le pré-traitement par énoxaparine n'a pas eu d'effet significatif sur d'autres tests d'anticoagulation liés au dabigatran. **Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran :** Le dabigatran etexilate et le dabigatran ne sont pas métabolisés par le système du cytochrome P450 et n'exercent aucun effet *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P450 humain. Des interactions médicamenteuses liées à ce système ne sont donc pas attendues avec le dabigatran. **Interactions avec des transporteurs :** Inhibiteurs de la P-gp : Le dabigatran etexilate est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant de la P-gp (tel que l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, le kétoconazole et la clarithromycine) devrait augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran. Bien que non spécifié, une surveillance clinique étroite (observation des signes de saignement ou d'anémie) est nécessaire lorsque le dabigatran est administré de façon concomitante avec de puissants inhibiteurs de la P-gp. Un test de la coagulation permet d'identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une augmentation de l'exposition au dabigatran (cf. **Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques**). Le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et le tacrolimus sont contre-indiqués (cf. **Contre-indications**). La prudence est nécessaire avec les autres inhibiteurs puissants de la P-gp tels que l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil (cf. **Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Kétoconazole : Le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'ASC<sub>0-∞</sub> et de la C<sub>max</sub> du dabigatran respectivement de 138 % et 135 % après une dose unique de 400 mg, et respectivement de 153 % et 149 % après des doses multiples de 400 mg de kétoconazole, une fois par jour. Le kétoconazole n'a pas eu d'incidence sur le temps d'obtention du pic, la demi-vie terminale et le temps moyen de résidence (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Le traitement concomitant avec du kétoconazole administré par voie systémique est contre-indiqué (cf. **Contre-indications**). Amiodarone : Lors de l'administration concomitante de Pradaxa et d'une dose unique de 600 mg d'amiodarone par voie orale, l'étendue et le taux de l'absorption de l'amiodarone et de son métabolite actif DEA sont demeurés principalement inchangés. L'ASC et la C<sub>max</sub> du dabigatran ont respectivement augmenté d'environ 60 % et 50 %. Le mécanisme de cette interaction n'a pas été complètement élucidé. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la possibilité d'une interaction médicamenteuse persiste pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone (cf. **Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Chez les patients traités pour la prévention des ETEV après une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, la posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg par jour, soit deux gélules de 75 mg en une seule prise, s'ils sont traités à la fois par dabigatran etexilate et amiodarone (cf. **Posologie et mode d'administration**). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran etexilate est associé à l'amiodarone, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Quinidine : La quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1000 mg. Le dabigatran etexilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3ème jour avec ou sans quinidine. L'ASC<sub>τ,ss</sub> et la C<sub>max,ss</sub> du dabigatran étaient augmentées en moyenne respectivement de 53 % et 56 % avec l'utilisation concomitante de quinidine (cf. **Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Chez les patients traités pour la prévention des ETEV après une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, la posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg par jour, soit deux gélules de 75 mg en une seule prise, s'ils sont traités à la fois par dabigatran etexilate et quinidine (cf. **Posologie et mode d'administration**). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran etexilate est associé à la quinidine, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Vérapamil : Lorsque le dabigatran etexilate (150 mg) a été co-administré à du vérapamil par voie orale, la C<sub>max</sub> et l'ASC du dabigatran ont été augmentés mais l'amplitude de cette modification diffère en fonction du moment de l'administration et de la formulation du vérapamil (cf. **Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). La plus grande augmentation de l'exposition au dabigatran a été observée avec la première dose d'une formulation à libération immédiate de vérapamil administrée une heure avant la prise de dabigatran etexilate (augmentation de la C<sub>max</sub> d'environ 180 % et de l'ASC d'environ 150 %). L'effet a été progressivement diminué lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée (augmentation de la C<sub>max</sub> d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %) ou lors de l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la C<sub>max</sub> d'environ 60 % et de l'ASC d'environ 50 %). *Pradaxa 75 et 110 mg* : Par conséquent, une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'anémie) est nécessaire lorsque le dabigatran est co-administré à du vérapamil. Chez les patients ayant une fonction rénale normale après une chirurgie pour prothèse de hanche ou de genou, et recevant de façon concomitante du dabigatran etexilate et du vérapamil, la posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg par jour, soit deux gélules de 75 mg en une prise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante avec du dabigatran etexilate et du vérapamil, une diminution de la posologie de Pradaxa à 75 mg par jour doit être envisagée (cf. **Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). *Pradaxa 110 et 150 mg* : Chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire traités pour la prévention de l'AVC ou de l'ES et recevant de façon concomitante du dabigatran etexilate et du vérapamil, la posologie de Pradaxa doit être réduite à 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour (cf. **Posologie et mode d'administration**). *Pradaxa 75, 110 et 150 mg* : Une

surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran etexilate est associé au vérapamil, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après la prise de dabigatran etexilate (augmentation de la C<sub>max</sub> d'environ 10 % et de l'ASC d'environ 20 %). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Clarithromycine : Lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que le dabigatran etexilate chez des volontaires sains, une augmentation de l'ASC d'environ 19 % et de la C<sub>max</sub> d'environ 15 % a été observée sans problème de tolérance clinique. Cependant, chez les patients recevant du dabigatran, une interaction cliniquement pertinente ne peut être exclue en cas d'association à la clarithromycine. Par conséquent, une surveillance étroite doit être effectuée lorsque le dabigatran etexilate est associé à la clarithromycine, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée. L'association du dabigatran avec les inhibiteurs puissants de la P-gp tels que l'itraconazole, le tacrolimus et la ciclosporine n'a pas été étudiée au cours d'essais cliniques mais d'après les résultats *in vitro*, un effet similaire à celui observé avec le kétoconazole est attendu. L'administration concomitante du dabigatran avec l'itraconazole, le tacrolimus et la ciclosporine est donc contre-indiquée (cf. **Contre-indications**). Aucun résultat clinique ou *in vitro* n'est disponible pour le posaconazole ; l'administration concomitante avec Pradaxa n'est donc pas recommandée. Les données cliniques disponibles étant insuffisantes, l'administration concomitante de Pradaxa et de dronédarone n'est pas recommandée (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Inducteurs de la P-gp : L'administration concomitante d'un inducteur de la P-gp (tel que la rifampicine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine ou la phénytoïne) devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran et doit être évitée (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques**). Rifampicine : Un pré-traitement de rifampicine, inducteur puissant, à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué le pic total de dabigatran et l'exposition totale respectivement de 65,5 et 67 %. Au 7ème jour d'arrêt du traitement par la rifampicine, l'effet inducteur était diminué entraînant une exposition au dabigatran proche de la valeur standard. Aucune augmentation supplémentaire de la biodisponibilité n'a été observée après 7 jours de plus. **Autres médicaments ayant une incidence sur la P-gp :** Les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase ont une incidence sur la P-gp (soit comme inhibiteur ou comme inducteur). Ils n'ont pas été étudiés et ne sont par conséquent pas recommandés en traitement concomitant avec Pradaxa. **Substrats de la P-gp :** Digoxine : Dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de digoxine, aucun changement concernant l'exposition à la digoxine, et aucune modification cliniquement significative concernant l'exposition au dabigatran n'ont été observés. **pH gastrique :** Pantoprazole : Une diminution d'environ 30 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de dabigatran en fonction du temps a été observée après administration concomitante de Pradaxa et de pantoprazole. Au cours d'essais cliniques, le pantoprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été administrés conjointement à Pradaxa sans que cela ne se traduise par une diminution de l'efficacité de Pradaxa. Ranitidine : Aucun effet cliniquement significatif sur l'étendue de l'absorption du dabigatran n'a été observé après l'administration concomitante de Pradaxa et de ranitidine. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse :** Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Pradaxa chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf. **Données de sécurité précliniques**). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par dabigatran etexilate. Pradaxa ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf nécessité absolue. **Allaitement :** Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet du dabigatran chez le nourrisson allaité au sein. L'allaitement maternel doit être arrêté pendant le traitement par Pradaxa. **Fécondité :** Aucune donnée disponible chez l'être humain. Dans des études chez l'animal, un effet sur la fertilité a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation des échecs avant implantation chez les femelles exposées à 70 mg/kg (représentant un taux d'exposition plasmatique 5 fois plus élevé par rapport à celui des patients). Aucun autre effet sur la fertilité des femelles n'a été observé. La fertilité des mâles n'a pas été affectée. À des doses toxiques pour les mères (représentant une exposition plasmatique 5 à 10 fois supérieure à celle des patients), une diminution du poids corporel du fœtus et de la viabilité foeto-embryonnaire associée à une augmentation des variations fœtales ont été observés chez le rat et le lapin. Dans une étude pré- et post-natale, une augmentation de la mortalité foetale a été observée à des doses toxiques pour les mères (une dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois plus élevé que celui observé chez les patients). **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES :** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **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. Dans l'étude pivot évaluant la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, 12 091 patients au total ont été affectés par randomisation à un traitement par dabigatran etexilate. Parmi ceux-ci, 6059 ont reçu 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour et 5983 ont reçu des doses de 110 mg deux fois par jour. Au total, environ 9 % des patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (traitement à court terme d'une durée maximale de 42 jours) (*Pradaxa 110 mg*) et 22 % des patients présentant une fibrillation atriale traités pour la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez environ 14 % des patients traités à court terme à la suite d'une chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou et chez 16,5 % des patients présentant une fibrillation atriale traités en prévention de l'AVC et de l'ES. La

fréquence des événements hémorragiques majeurs (incluant les saignements au niveau de la plaie) a été inférieure à 2 % (*Pradaxa 75 mg*). Dans la mesure où les populations de patients traités dans les 2 indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux 4 et 5 ci-dessous. Bien que de fréquence faible 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 même à une issue fatale. Le tableau 3 présente les effets indésirables identifiés

lors des études de prévention primaire des ETEV après une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou et dans le programme de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles).

Système classe organe/terme préférentiel	Prévention primaire des ETEV après chirurgie pour prothèse de hanche ou de genou		Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant de fibrillation atriale	
	Dabigatran etexilate 150 mg, 1 fois/j.	Dabigatran etexilate 220 mg, 1 fois/j.	Dabigatran etexilate 110 mg, 2 fois/j.	Dabigatran etexilate 150 mg, 2 fois/j.
Nombre de patients traités	2737	2682	5983	6059
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Anémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Diminution de l'hémoglobine	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Thrombopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent	Peu fréquent	Rare	Rare
<b>Affections du système immunitaire</b>				
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Rash	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Urticaire	Rare	Rare	Rare	Rare
Bronchospasme	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Très rare
<b>Affections du système nerveux</b>				
Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections vasculaires</b>				
Hématome	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie de la plaie	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Hémorragie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Épistaxis	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	-	-	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Diarrhée	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Dyspepsie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Nausée	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Ulcère gastro-intestinal	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Gastro-oesophagite	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Reflux gastro-oesophagien	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphagie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Anomalie de la fonction hépatique/ anomalie des tests de la fonction hépatique	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu fréquent	Peu fréquent	Rare	Rare
Augmentation des transaminases	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent	Peu fréquent	Rare	Rare
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Hémorragie cutanée	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>				
Hémarthrose	Peu fréquent	Peu fréquent	Rare	Rare
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
Hémorragies génito-urologiques	-	-	Peu fréquent	Fréquent
Hématurie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Hémorragie au site d'injection	Rare	Rare	Rare	Rare
Hémorragie au site d'un cathéter	Rare	Rare	Rare	Rare
Sécrétion sanglante	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>				
Hémorragie traumatique	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Hématome post-interventionnel	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Hémorragie post-interventionnelle	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Anémie post-opératoire	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Sécrétion post-interventionnelle	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Sécrétion de la plaie	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Hémorragie au site d'incision	Rare	Rare	Rare	Rare
<b>Actes médicaux et chirurgicaux</b>				
Drainage de la plaie	Peu fréquent	Peu fréquent	-	-
Drainage post-interventionnel	Rare	Rare	-	-

**Prévention des ETEV : Saignement :** Le tableau 4 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 etexilate 150 mg, 1 fois/j n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg, 1 fois/j n (%)	Enoxaparine n (%)
Traités	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Hémorragie majeure	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Hémorragie de tout type	258 (13,8)	251 (13,8)	(13,4)

La définition des événements hémorragiques majeurs dans les études RE-NOVATE et RE-MODEL était la suivante : hémorragie fatale ; tout saignement majeur associé à une perte en hémoglobine  $\geq 20$  g/L (soit 1,24 mmol/L) plus important que ce qui pouvait être attendu ; tout saignement majeur plus important que prévu, demandant une transfusion de  $\geq 2$  unités de culots globulaires ou de sang total d'un volume supérieur à celui prévu ; hémorragie symptomatique rétro-péritonéale, intracrânienne, intraoculaire ou intrarachidienne ; hémorragie nécessitant l'arrêt du traitement ; hémorragie nécessitant une nouvelle intervention. Une méthode de diagnostic objective était requise en cas d'hémorragie rétro-péritonéale (échographie ou tomographie à densité (TDM)) et d'hémorragie intracrânienne et intrarachidienne (TDM ou Imagerie à Résonance Magnétique (IRM)). Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou

plusieurs facteurs de risque : Saignement : Le tableau 5 présente les événements hémorragiques classés en hémorragies majeures et hémorragies de tout type au cours de l'étude pivot qui a évalué la prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale.

	Dabigatran etexilate 110 mg, 2 fois/j	Dabigatran etexilate 150 mg, 2 fois/j	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
Hémorragies majeures	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Hémorragie intracrânienne	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Hémorragie GI	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Hémorragie fatale	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Hémorragies mineures	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Hémorragies de tout type	1754 (14,74 %)	1993 (16,56 %)	2166 (18,37 %)

L'hémorragie majeure était définie comme répondant à un ou plusieurs des critères suivants : hémorragie associée à une réduction du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g/L ou entraînant une transfusion d'au moins 2 unités de sang ou de culots globulaires ; hémorragie symptomatique dans une zone ou un organe critique : intraoculaire, intracrânienne, intrarachidienne ou intramusculaire associée à un syndrome des loges, une hémorragie rétro-péritonéale, une hémorragie intra-articulaire ou une hémorragie péricardique. Les hémorragies majeures étaient considérées comme menaçant le pronostic vital si elles correspondaient aux critères suivants : hémorragie fatale ; hémorragie intracrânienne symptomatique ; réduction du taux d'hémoglobine d'au moins 50 g/L ; transfusion d'au moins 4 unités de sang ou de culots globulaires ; hémorragie associée à une hypotension nécessitant le recours à des agents inotropes intraveineux ; hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale. Les patients randomisés dans le groupe dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour ou 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement inférieur d'hémorragies majeures par rapport aux patients sous warfarine (risque relatif 0,80 [p=0,0026]). Les patients randomisés dans le groupe dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement plus élevé d'hémorragies GI majeures par rapport aux patients sous warfarine (risque relatif 1,47 [p=0,0008]). Cet effet a été principalement observé chez les patients ≥ 75 ans. Le bénéfice clinique du dabigatran dans la prévention de l'AVC et de l'ES ainsi que la diminution du risque d'HIC par rapport à la warfarine est maintenu dans les sous-groupes, par exemple en fonction de l'insuffisance rénale, de l'âge, de l'utilisation concomitante de médicaments tels que des agents antiplaquetaires ou des inhibiteurs de la P-gp. Alors que certains sous-groupes de patients sont exposés à un risque accru d'hémorragies majeures lorsqu'ils sont traités par un anticoagulant, le risque majoré de saignement pour le dabigatran est dû aux hémorragies GI, généralement observées dans les 3-6 premiers mois suivants l'initiation du traitement par dabigatran etexilate. **Infarctus du myocarde** : Dans l'étude RELY, il a été observé une augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde dans les groupes dabigatran par rapport à la warfarine. Le taux était de 0,64 % dans le groupe warfarine, 0,82 % dans le groupe dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour et 0,81 % dans le groupe dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour (cf. **Propriétés pharmacodynamiques**). **SURDOSAGE** : L'administration de doses de dabigatran etexilate supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. En cas de suspicion de surdosage, des tests de coagulation peuvent permettre de déterminer le risque de saignement (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques**). De même qu'en cas de mesures additionnelles, comme par exemple l'initiation d'une dialyse, un test quantitatif calibré du TT dilué ou des mesures répétitives du TT dilué permettent de prévoir l'effet pharmacodynamique du dabigatran (cf. **Propriétés pharmacodynamiques**). Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par Pradaxa. Il n'existe pas d'antidote spécifique au dabigatran. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. Le médecin pourra envisager un traitement symptomatique approprié, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin. Comme la liaison protéique est faible, le dabigatran peut être dialysé, mais les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de cette approche sont limitées. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** : Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs directs de la thrombine, code ATC : B01AE07. Le dabigatran etexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et est la principale substance active plasmatique. La thrombine (sérine protéase) permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. L'efficacité antithrombotique et l'activité anticoagulante du dabigatran après injection intraveineuse et celles du dabigatran etexilate après administration orale ont été démontrées sur divers modèles animaux de thrombose, dans des études *in vivo* et *ex vivo* chez l'animal. Les études de phase II ont montré une corrélation claire entre la concentration plasmatique du dabigatran et l'intensité de l'effet anticoagulant.

**Prévention des ETEV** : À l'état d'équilibre (c'est-à-dire après 3 jours de traitement), la moyenne géométrique de la concentration plasmatique de dabigatran au pic, lorsqu'elle est mesurée environ 2 heures après l'administration de 220 mg de dabigatran etexilate, était de 70,8 ng/mL, dans une fourchette de 35,2-162 ng/mL (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile). La moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, lorsqu'elle est mesurée à la fin de l'intervalle de doses (soit 24 heures après une dose de 220 mg de dabigatran) était en moyenne de 22 ng/mL, dans une fourchette de 13,0-35,7 ng/mL (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile) (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Si le TT dilué est utilisé, des concentrations de dabigatran supérieures à 200 ng/ml, mesurées à l'état résiduel après une dose de 150 mg deux fois par jour (10-16 heures après la dose précédente), sont associées à un risque accru de saignement (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Surdosage**). **Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque** : À l'état d'équilibre, la moyenne géométrique de la concentration plasmatique de dabigatran au pic, lorsqu'elle est mesurée environ 2 heures après l'administration de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour, était de 175 ng/mL, dans une fourchette de 117-275 ng/mL (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile). La moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, lorsqu'elle est mesurée le matin, à la fin de l'intervalle de doses (soit 12 heures après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), était en moyenne de 91,0 ng/mL, dans une fourchette de 61,0 à 143 ng/mL (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile). Si le TT dilué est utilisé, des concentrations de dabigatran supérieures à 200 ng/mL, mesurées à l'état résiduel après une dose de 150 mg deux fois par jour (10-16 heures après la dose précédente), sont associées à un risque accru de saignement (cf. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Surdosage**). **Prévention des ETEV : Essais cliniques dans la prophylaxie des ETEV après chirurgie majeure pour pose de prothèses articulaires totales** : Lors de deux grands essais randomisés de confirmation de doses, en double aveugle et en groupes parallèles, les patients ayant fait l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée (un essai dans la prothèse totale de genou et l'autre dans la prothèse totale de hanche) et dont l'hémostase était contrôlée, ont reçu Pradaxa 75 ou 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis 150 ou 220 mg une fois par jour les jours suivants, ou de l'énoxaparine 40 mg la veille de l'intervention chirurgicale puis les jours suivants. La durée du traitement a été de 6 à 10 jours dans l'essai RE-MODEL (prothèse totale de genou) et de 28 à 35 jours dans l'essai RE-NOVATE (prothèse totale de hanche). Au total, 2076 patients (genou) et 3494 patients (hanche) ont été traités. Le critère principal pour les deux études était un critère composite associant l'incidence des ETEV totaux (incluant embolies pulmonaires [EP], thromboses veineuses profondes [TVP] proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès toutes causes. Le critère composite associant l'incidence des ETEV majeurs (dont EP et TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès liés à un ETEV constituait un critère secondaire considéré comme cliniquement plus pertinent. Les résultats des deux études ont montré que l'effet antithrombotique de Pradaxa 220 mg et 150 mg était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur les ETEV totaux et décès toutes causes. Le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV à la posologie de 150 mg/jour a montré un effet légèrement inférieur à celui de l'énoxaparine (tableau 6). Les résultats ont été meilleurs à la posologie de 220 mg/jour, pour laquelle le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV a révélé un effet de Pradaxa légèrement supérieur à celui de l'énoxaparine (tableau 6). Les études cliniques ont été menées dans des populations de patients dont l'âge moyen était supérieur à 65 ans. L'efficacité n'a pas différé en fonction du sexe des patients lors des études cliniques de phase III. Parmi les patients inclus dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE (5539 patients traités), 51 % présentaient une hypertension, 9 % un diabète, 9 % une coronaropathie et 20 % avaient des antécédents d'insuffisance veineuse. Aucune de ces pathologies n'a modifié les effets du dabigatran sur la prévention des ETEV ou le taux de saignement. Les résultats du critère ETEV majeurs/décès liés aux ETEV ont été homogènes par rapport à ceux du critère principal et sont présentés dans le tableau 6. Le tableau 7 présente les résultats du critère principal ETEV totaux et décès toutes causes. Le tableau 8 expose les résultats des événements hémorragiques majeurs validés par le Comité de Jugement.

**Tableau 6 : Analyse des ETEV majeurs et décès liés aux ETEV au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique.**

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg, 1 fois/j.	Dabigatran etexilate 150 mg, 1 fois/j.	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
n	909	888	917
Incidence (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,78	1,09	
IC 95 %	0,48 ; 1,27	0,70 ; 1,70	
RE-MODEL (genou)			
n	506	527	511
Incidence (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,73	1,08	
IC 95 %	0,36 ; 1,47	0,58 ; 2,01	

**Tableau 7 : Analyse des ETEV totaux et décès toutes causes au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique.**

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg, 1 fois/j.	Dabigatran etexilate 150 mg, 1 fois/j.	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
n	880	874	897
Incidence (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,9	1,28	
IC 95 %	(0,63 ; 1,29)	(0,93 ; 1,78)	
RE-MODEL (genou)			
n	503	526	512
Incidence (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,97	1,07	
IC 95 %	(0,82 ; 1,13)	(0,92 ; 1,25)	

**Tableau 8 : Événements hémorragiques majeurs (EHM) en fonction des traitements lors de chacune des études RE-MODEL et RE-NOVATE.**

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg, 1 fois/j.	Dabigatran etexilate 150 mg, 1 fois/j.	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités, n	1146	1163	1154
Nombre d'EHM, n (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (genou)			
Patients traités, n	679	703	694
Nombre d'EHM, n (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque : La démonstration de l'efficacité clinique du dabigatran etexilate est issue de l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), une étude multicentrique, évaluation, randomisée en groupes parallèles, évaluant deux doses administrées en aveugle de dabigatran etexilate (110 mg et 150 mg deux fois par jour) par rapport à l'administration en ouvert de warfarine chez des patients présentant une fibrillation atriale et à risque modéré à élevé d'AVC et d'ES. L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le dabigatran etexilate était non inférieur à la warfarine dans la diminution de la survenue du critère d'évaluation composite d'AVC et d'ES. La supériorité statistique a également été analysée. Dans l'étude RE-LY, 18 113 patients ont été randomisés au total : ils avaient un âge moyen de 71,5 ans et présentaient un score CHADS2 moyen de 2,1. Cette population de patients comprenait 64 % d'hommes, 70 % de caucasiens et 16 % d'asiatiques. Pour les patients randomisés dans le groupe warfarine, le pourcentage moyen du temps de l'étude durant lequel l'INR s'est trouvé dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) était de 64,4 % (médiane 67 %). L'étude RE-LY a permis de démontrer que le dabigatran etexilate, à une dose de 110 mg deux fois par jour, est non inférieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les sujets souffrant de fibrillation atriale et est associé à un risque réduit d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie de tout type et d'hémorragie majeure. La dose de 150 mg deux fois par jour réduit significativement le risque d'AVC ischémique et hémorragique, de décès d'origine vasculaire, d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie de tout type par rapport à la warfarine. Les taux d'hémorragie majeure à cette dose ont été comparables à ceux observés avec la warfarine. Les taux d'infarctus du myocarde ont été légèrement augmentés avec le dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine (risques relatifs respectifs de 1,29 ; p=0,0929 et de 1,27 ; p=0,1240). En améliorant le contrôle de l'INR, le bénéfice observé du dabigatran par rapport à la warfarine diminue. Les tableaux 9 à 11 présentent le détail des principaux résultats de l'étude dans la population générale.

**Tableau 9 : Analyse de la survenue du premier événement, AVC ou ES (critère d'évaluation principal) au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY.**

	Dabigatran etexilate 110 mg, 2 fois/j.	Dabigatran etexilate 150 mg, 2 fois/j.	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
AVC et/ou ES			
Incidence (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Risque relatif vs warfarine (IC95 %)	0,90 (0,74 ; 1,10)	0,65 (0,52 ; 0,81)	
Valeur p de supériorité	p = 0,2943	p = 0,0001	

Le % indique le taux d'événements annuels.

**Tableau 10 : Analyse de la survenue du premier événement, AVC ischémique ou hémorragique au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY.**

	Dabigatran etexilate 110 mg, 2 fois/j.	Dabigatran etexilate 150 mg, 2 fois/j.	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
AVC			
Incidence (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Risque relatif vs warfarine (IC95 %)	0,91 (0,74 ; 1,12)	0,64 (0,51 ; 0,81)	
Valeur de p	0,3828	0,0001	

	Dabigatran etexilate 110 mg, 2 fois/j.	Dabigatran etexilate 150 mg, 2 fois/j.	Warfarine
ES			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Risque relatif vs. warfarine (IC95 %)	0,71 (0,37 ; 1,38)	0,61 (0,30 ; 1,21)	
Valeur de p	0,3099	0,1582	
AVC ischémique			
Incidence (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Risque relatif vs. warfarine (IC95 %)	1,13 (0,89 ; 1,42)	0,75 (0,58 ; 0,97)	
Valeur de p	0,3139	0,0296	
AVC hémorragique			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Risque relatif vs. warfarine (IC95 %)	0,31 (0,17 ; 0,56)	0,26 (0,14 ; 0,49)	
Valeur de p	< 0,001	< 0,001	

Le % indique le taux d'événements annuels.

**Tableau 11 : Analyse de la mortalité toutes causes et de la mortalité d'origine cardiovasculaire au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY.**

	Dabigatran etexilate 110 mg, 2 fois/j.	Dabigatran etexilate 150 mg, 2 fois/j.	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
Mortalité toutes causes			
Incidence (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Risque relatif vs. warfarine (IC95 %)	0,91 (0,80 ; 1,03)	0,88 (0,77 ; 1,00)	
Valeur de p	0,1308	0,0517	
Mortalité vasculaire			
Incidence (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Risque relatif vs. warfarine (IC95 %)	0,90 (0,77 ; 1,06)	0,85 (0,72 ; 0,99)	
Valeur de p	0,2081	0,0430	

Le % indique le taux d'événements annuels.

Les tableaux 12 et 13 présentent les résultats du critère principal d'efficacité et de sécurité dans les sous-populations. Pour le critère principal, AVC et ES, aucun sous-groupe (c'est-à-dire en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de la fonction rénale, de l'origine ethnique, etc) n'a été identifié comme ayant un risque relatif par rapport à la warfarine différent. Tableau 12 : Risque relatif et IC95 % pour les AVC/ES par sous-groupe.

Critère	Dabigatran etexilate 110 mg, 2 fois/j. vs. warfarine	Dabigatran etexilate 150 mg, 2 fois/j. vs. warfarine
Age (années)		
< 65	1,10 (0,64 ; 1,87)	0,51 (0,26 ; 0,98)
65 ≤ et < 75	0,87 (0,62 ; 1,20)	0,68 (0,47 ; 0,96)
≥ 75	0,88 (0,66 ; 1,17)	0,67 (0,49 ; 0,90)
≥ 80	0,68 (0,44 ; 1,05)	0,65 (0,43 ; 1,00)
Cl <sub>cr</sub> (mL/min)		
30 ≤ et < 50	0,89 (0,61 ; 1,31)	0,47 (0,30 ; 0,74)
50 ≤ et < 80	0,91 (0,68 ; 1,20)	0,65 (0,47 ; 0,88)
≥ 80	0,83 (0,52 ; 1,32)	0,71 (0,44 ; 1,15)

Pour le critère principal de sécurité, les hémorragies majeures, un lien entre l'effet du traitement et l'âge a été observé. Le risque relatif de saignement avec le dabigatran par rapport à la warfarine a augmenté avec l'âge. Le risque relatif était plus élevé chez les patients dont l'âge était ≥ 75 ans. Aucun lien significatif entre les effets du traitement et les sous-groupes définis par la fonction rénale et le score CHADS2 n'a été observé.

**Tableau 13 : Risque relatif et IC95 % pour les saignements majeurs par sous-groupe.**

Critère	Dabigatran etexilate 110 mg, 2 fois/j. vs. warfarine	Dabigatran etexilate 150 mg, 2 fois/j. vs. warfarine
Age (années)		
< 65	0,33 (0,19 ; 0,59)	0,36 (0,21 ; 0,62)
65 ≤ et < 75	0,70 (0,56 ; 0,89)	0,80 (0,64 ; 1,00)
≥ 75	1,01 (0,83 ; 1,23)	1,18 (0,98 ; 1,43)
≥ 80	1,12 (0,84 ; 1,49)	1,35 (1,03 ; 1,77)
Cr <sub>cl</sub> (mL/min)		
30 ≤ et < 50	1,00 (0,77 ; 1,29)	0,94 (0,72 ; 1,21)
50 ≤ et < 80	0,76 (0,61 ; 0,93)	0,89 (0,73 ; 1,08)
≥ 80	0,59 (0,43 ; 0,82)	0,84 (0,62 ; 1,13)

Pradaxa 75, 110 et 150 mg : **Population pédiatrique** : L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pradaxa dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication autorisée prévention des événements thromboemboliques. **Origine ethnique** : Aucune différence ethnique cliniquement pertinente parmi les caucasiens, les afro-américains, les hispaniques, les japonais ou les chinois n'a été observée. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES** : Après administration orale, le dabigatran etexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, dabigatran etexilate, en son principe actif, dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, constitue la principale réaction métabolique. La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5 % après administration orale de Pradaxa. Après administration orale de Pradaxa chez des

volontaires sains, le profil pharmacocinétique plasmatique du dabigatran se caractérise par une augmentation rapide de la concentration plasmatique, avec une  $C_{max}$  atteinte 0,5 à 2 heures après la prise. **Absorption** : Une étude évaluant l'absorption post-opératoire du dabigatran etexilate 1 à 3 heures après l'intervention chirurgicale a montré une absorption relativement lente par rapport à celle observée chez des volontaires sains, avec un profil plus régulier des concentrations plasmatiques en fonction du temps, sans pic élevé de concentrations plasmatiques. En période post-opératoire, les concentrations plasmatiques au pic sont atteintes en 6 heures après la prise, sous l'effet de divers facteurs contributifs tels que l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et des effets chirurgicaux indépendamment de la formulation orale du médicament. Une autre étude a démontré que l'absorption n'était habituellement lente et retardée que le jour de l'intervention chirurgicale. Les jours suivants, l'absorption du dabigatran a été rapide avec un pic de concentration plasmatique atteint en 2 heures après la prise. La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran etexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic. La biodisponibilité orale peut être augmentée de 75 % lorsque l'on ouvre l'enveloppe en hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) de la gélule pour administrer Pradaxa sous forme de granules au lieu de la gélule entière. Ainsi, les gélules HPMC doivent toujours être intactes lors de l'administration au patient afin d'éviter une biodisponibilité involontairement accrue du dabigatran etexilate. Par conséquent, les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules et de ne pas avaler les granules seuls (par exemple, saupoudrés sur la nourriture ou dans des boissons) (cf. **Posologie et mode d'administration**). **Distribution** : La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines est faible (34-35 %) et indépendante de la concentration. Avec 60 à 70 litres, le volume de distribution du dabigatran excède le volume total de l'eau corporelle, indiquant une distribution tissulaire modérée de dabigatran. La  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques du dabigatran ont diminué de façon biexponentielle, avec une demi-vie terminale moyenne de 11 heures chez des sujets âgés sains. Après administration de doses multiples, une demi-vie terminale d'environ 12 à 14 heures a été observée. La demi-vie est indépendante de la dose. Comme le montre le tableau 14, la demi-vie est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale. **Métabolisme et élimination** : Le métabolisme et l'excrétion du dabigatran ont été étudiés après une dose intraveineuse unique de dabigatran radiomarqué chez des sujets sains de sexe masculin. Après une dose intraveineuse, la radioactivité provenant du dabigatran a été principalement éliminée par voie urinaire (85 %). L'excrétion fécale a représenté 6 % de la dose administrée. La récupération de la radioactivité totale au cours des 168 heures suivant l'injection a été de 88 à 94 %. Le dabigatran est sujet à une conjugaison formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères de position (1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide), chacun représentant moins de 10 % de la quantité totale de dabigatran dans le plasma. Des traces d'autres métabolites ont été uniquement détectables avec des méthodes analytiques hautement sensibles. Le dabigatran est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée, à un taux d'environ 100 ml/min correspondant au débit de filtration glomérulaire. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : Dans des études de phase I, l'exposition (ASC) au dabigatran après administration orale de Pradaxa est environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale. Chez un petit nombre de volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr 10-30 mL/min), l'exposition (ASC) au dabigatran a été environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que dans une population de sujets sans insuffisance rénale (cf. **Posologie et mode d'administration**, **Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**).

Tableau 14 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée.

Taux de filtration glomérulaire (Cl <sub>Cr</sub> ) ; [mL/min]	Demi-vie moyenne (Coeff. de Variation CV % ; variation) ; [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)

**Pradaxa 110 et 150 mg** : La clairance de la créatinine médiane dans l'étude RE-LY était de 68,4 mL/min. Près de la moitié (45,8 %) des patients de l'étude RE-LY avaient une ClCr > 50 < 80 mL/min. Les patients ayant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min) avaient en moyenne des concentrations plasmatiques de dabigatran pré- et post-dose supérieures de 2,29 et 1,81 fois, respectivement, par rapport aux patients n'ayant pas d'insuffisance rénale (ClCr ≥ 80 mL/min).

**Pradaxa 75, 110 et 150 mg** : **Patients âgés** : Des études pharmacocinétiques de phase I spécifiques chez des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60 % de l'ASC et de plus de 25 % de la  $C_{max}$  comparativement à des sujets jeunes. L'effet de l'âge sur l'exposition au dabigatran a été confirmé dans l'étude RE-LY mettant en évidence une concentration résiduelle supérieure d'environ 31 % chez les sujets ≥ 75 ans et un taux résiduel inférieur de 22 % environ chez les sujets < 65 ans par rapport aux sujets de 65 à 75 ans (cf. **Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). **Insuffisance hépatique** : Aucune modification de l'exposition au dabigatran n'a été observée chez 12 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) comparativement à 12 témoins (cf. **Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). **Poids corporel** : Les concentrations résiduelles de dabigatran étaient d'environ 20 % inférieures chez les patients pesant plus de 100 kg par rapport à ceux pesant entre 50 et 100 kg. La majorité (80,8 %) des sujets pesaient ≥ 50 kg et < 100 kg et aucune différence évidente n'a été détectée chez ceux-ci (cf. **Posologie et mode d'administration et**

**Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**). Les données cliniques sont limitées pour les patients pesant ≤ 50 kg. **Sexe** : L'exposition à la substance active dans les études sur la prévention primaire des ETEV était plus élevée d'environ 40 à 50 % chez les femmes ; aucune adaptation de la dose n'est recommandée. Chez les patientes présentant une fibrillation atriale, les concentrations résiduelles et post-dose étaient en moyenne de 30 % supérieures. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire (cf. **Posologie et mode d'administration**). **Origine ethnique** : D'après les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du dabigatran, aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois. **Interactions pharmacocinétiques** : La prodrogue dabigatran etexilate, contrairement au dabigatran, est un substrat de la P-gp, transporteur d'efflux. Par conséquent, les co-médications avec des inhibiteurs (amiodarone, vérapamil, clarithromycine, quinidine et kétoconazole) et des inducteurs (rifampicine) de la P-gp ont été étudiées (cf. **Posologie et mode d'administration**, **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). Des études d'interactions *in vitro* n'ont révélé aucune inhibition ou induction des principales isoenzymes du cytochrome P450. Ces résultats ont été confirmés par des études *in vivo* chez des volontaires sains, qui n'ont montré aucune interaction entre le dabigatran et l'atorvastatine (CYP3A4), la digoxine (interaction liée au transporteur P-gp) et le diclofénac (CYP2C9). **Données de sécurité précliniques** : Les données précliniques issues des études pharmacologiques de sécurité d'emploi, de toxicité à dose répétée et de génotoxicité ne mettent pas en évidence de risque particulier pour l'être humain. Les effets observés lors des études de toxicologie par administration répétée ont été attribués à une exagération de l'effet pharmacodynamique du dabigatran. Un effet sur la fertilité se traduisant par une diminution des implantations et une augmentation des échecs avant implantation a été observé chez les femelles exposées à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). À des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel du fœtus et une réduction de sa viabilité ainsi qu'un accroissement des variations fœtales ont été observés chez le rat et le lapin. Dans une étude pré- et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois plus élevé que celui observé chez les patients). Des études toxicologiques réalisées pendant la durée de vie de rats et de souris n'ont pas mis en évidence de potentiel tumorigène du dabigatran à des doses maximales allant jusqu'à 200 mg/kg. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : LISTE DES EXCIPIENTS** : **Contenu de la gélule** : Acide tartrique, Gomme arabique, Hypromellose, Diméticone 350, Talc, Hydroxypropylcellulose. **Enveloppe de la gélule** : Carraghénanes, Chlorure de potassium, Dioxyde de titane, Carmin d'indigo (E132), Jaune orangé (E110), Hypromellose, Eau purifiée. **Encre noire d'impression** : Gomme laque, Chlorobutanol anhydre, Alcool isopropylique, Méthanol, Oxyde de fer noir (E172), Eau purifiée, Propylène glycol. **DURÉE DE CONSERVATION** : **Plaquette thermoformée et flacon** : 2 ans. Après ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les 30 jours. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** : **Plaquette thermoformée** : À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. **Flacon** : À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR** : **Pradaxa 75, 110 et 150 mg** : Boîtes en carton contenant 1, 3 ou 6 plaquettes thermoformées (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1), en aluminium, pour délivrance à l'unité. **Pradaxa 110 et 150 mg** : Conditionnement multiple contenant 3 boîtes de 60 x 1 gélule (180 gélules), en aluminium, pour délivrance à l'unité. La plaquette thermoformée est composée d'une feuille d'aluminium revêtue de copolymères chlorure de vinyle/acétate de vinyle acrylate (PVACAC) en contact avec le produit, et d'un fond en aluminium revêtu de polyvinylchlorure (PVC) en contact avec le produit. Flacon en polypropylène avec bouchon à vis et contenant 60 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET MANIPULATION** : Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors des plaquettes thermoformées, veuillez suivre les instructions suivantes : Sortez les gélules de la plaquette thermoformée en enlevant le revêtement aluminium. Ne poussez pas les gélules à travers la plaquette aluminium. N'enlevez la plaquette thermoformée aluminium que lorsqu'une gélule de Pradaxa doit être prise. Suivez les instructions suivantes afin de retirer une gélule du flacon : Ouvrir le flacon en poussant et en tournant son bouchon. Tout produit non utilisé ou entamé doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne. Représentant local : Boehringer Ingelheim France, 14 rue Jean Antoine Baïff, 75013 Paris. Information médicale : 12 rue André Huet 51100 Reims-03 26 50 45 33. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : **Pradaxa 75 mg, gélules (10 x 1 gélule)** : EU/1/08/442/001-CIP 34009 385 255 4 0 - Prix : 31,10 € - CTJ : 6,22 € ; **(30 x 1 gélule)** : EU/1/08/442/002-CIP 34009 385 256 0 1 - Prix : 83,39 € - CTJ : 5,56 € ; **(60 x 1 gélule)** : EU/1/08/442/003-CIP 34009 385 257 7 9. **Pradaxa 110 mg, gélules (10 x 1 gélule)** : EU/1/08/442/005-CIP 34009 385 260 8 0 - Prix : 31,10 € - CTJ : 6,22 € ; **(30 x 1 gélule)** : EU/1/08/442/006-CIP 34009 385 261 4 1 - Prix : 83,39 € - CTJ : 5,56 € ; **(60 x 1 gélule)** : EU/1/08/442/007-CIP 34009 385 262 0 2. **Pradaxa 150 mg (60 x 1 gélule)** : EU/1/08/442/011-CIP 34009 419 453 8 0. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : 18 mars 2008. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 1<sup>er</sup> août 2011. Médicament soumis à prescription médicale. **Liste I**. **Pradaxa 75 mg et 110 mg** dans la prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou : Boîtes de 10 x 1 gélule et 30 x 1 gélule : Remboursées SS 65 % - Agréé Coll. Boîte de 60 x 1 gélule : Agréé Coll. ; **Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg** dans la prévention de l'AVC et de l'ES : Boîte de 60 x 1 gélule : Non remboursé SS et non agréé coll (demande en cours). Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/Pradaxacomunes-MLC-010811-v1.doc>