

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Pradaxa 75 mg, Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg, gélules. **COMPOSITION**

QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque gélule contient 75, 110 ou 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate). Excipient(s) à effet notoire : 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 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 (ETEV) 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 atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; hypertension artérielle. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte.

Posologie et mode d'administration : Posologie : Prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique (pETEVp en chirurgie orthopédique) (Pradaxa 75 et 110 mg) : 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'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise 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'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 28 à 35 jours. Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa est de 150 mg par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise. Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 75 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours (chirurgie programmée pour prothèse totale de genou) ou 28-35 jours (chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche) : patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 mL/min) [voir Insuffisance rénale (pETEVp en chirurgie orthopédique)] ; patients traités de façon concomitante par le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine [voir Administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil) (pETEVp en chirurgie orthopédique)] ; patients âgés de 75 ans ou plus [voir Sujets âgés (pETEVp en chirurgie orthopédique)]. 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. Évaluation de la fonction rénale (pETEVp en chirurgie orthopédique) : Pour tous les patients : Avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (Cf « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Pradaxa est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ; La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) lors du développement clinique de Pradaxa était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante :

Si la créatininémie est exprimée en $\mu\text{mol/L}$:
$$\frac{1,23 \times (140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie } [\mu\text{mol/L}]}$$

Si la créatininémie est exprimée en mg/dL :
$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatininémie } [\text{mg/dL}]}$$

Cette méthode est recommandée pour évaluer la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Pradaxa. Populations particulières : Insuffisance rénale (pETEVp en chirurgie orthopédique) : Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (Cf « Contre-indications »). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 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 faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil) (pETEVp en chirurgie orthopédique) : 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 (pETEVp en chirurgie orthopédique) : 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 »). L’insuffisance rénale étant fréquente chez les patients âgés (>75 ans), la fonction rénale doit être évaluée en calculant la ClCr avant l’initiation d’un traitement par Pradaxa afin d’exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Au cours du traitement, la fonction rénale doit également être évaluée dans les situations cliniques pour lesquelles la fonction rénale pourrait être altérée (en cas d’hypovolémie, de déshydratation ou d’association avec certains médicaments par exemple) (Cf « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d’emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). *Insuffisance hépatique (p ETEVp en chirurgie orthopédique)* : 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 »). Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d’avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (Cf « Contre-indications »). *Poids (p ETEVp en chirurgie orthopédique)* : 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 pETEVp en chirurgie orthopédique* : Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n’est nécessaire (Cf « Propriétés pharmacocinétiques »). *Changement de traitement (pETEVp en chirurgie orthopédique)* : *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* : Il convient d’arrêter l’anticoagulant par voie parentérale et d’administrer le dabigatran etexilate 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 (pETEVp en chirurgie orthopédique)* : 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. *Dose oubliée (pETEVp en chirurgie orthopédique)* : 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. *Posologie (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) (Pradaxa 110 et 150 mg)*. *Prévention de l’AVC et de l’ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA)* : 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. *Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d’EP chez l’adulte (TVP/EP)* : La dose quotidienne recommandée de Pradaxa est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation approfondie des bénéfices du traitement par rapport au risque de saignement (Cf « Mises en garde spéciales et précautions d’emploi »). Une courte durée de traitement (au moins 3 mois) doit être basée sur les facteurs de risque transitoires (par exemple, chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être basées sur les facteurs de risque permanents ou la présence de formes idiopathiques de TVP ou d’EP. *Prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP* : Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour : patients âgés de 80 ans ou plus ; patients traités de façon concomitante par du vérépamil. Pour les groupes suivants, la dose quotidienne de Pradaxa de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d’après l’évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement : Patients âgés de 75 à 80 ans ; Patients présentant une insuffisance rénale modérée ; Patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien ; Autres patients présentant un risque augmenté de saignement. Pour la TVP/EP, la recommandation relative à l’utilisation de Pradaxa à la dose de 220 mg, administrée sous forme d’une gélule de 110 mg deux fois par jour, est basée sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et n’a pas été étudiée dans ce contexte clinique. Voir ci-dessous, ainsi que les rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d’emploi », « Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions », « Propriétés pharmacodynamiques » et « Propriétés pharmacocinétiques ». 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 ou pour la TVP/EP. *Sujets âgés (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : 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. L’insuffisance rénale étant fréquente chez les patients âgés (>75 ans), la fonction rénale doit être évaluée en calculant la ClCr avant l’initiation d’un

traitement par Pradaxa afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$). Au cours du traitement, la fonction rénale doit également être évaluée au minimum une fois par an chez les patients traités par Pradaxa et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques pour lesquelles la fonction rénale pourrait être altérée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) (Cf « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). *Patients présentant un risque hémorragique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : 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 »). *Évaluation de la fonction rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : Pour tous les patients : Avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) (Cf « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Pradaxa est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ; La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments). *Exigences supplémentaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients agés de plus de 75 ans* : La fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par Pradaxa au minimum une fois par an et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments par exemple). La méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) lors du développement clinique de Pradaxa était celle de Cockcroft-Gault (Cf « Posologie et mode d'administration » de l'indication « pETEVp en chirurgie orthopédique »). *Insuffisance rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$), 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 ($\text{ClCr} 50-80 \text{ mL/min}$). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} 30-50 \text{ mL/min}$), 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 faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil) (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : 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 (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : 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 (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (Cf « Propriétés pharmacocinétiques »). *Insuffisance hépatique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des principales études. 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 »). Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (Cf « Contre-indications »). *Changement de traitement (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : *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* Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et d'administrer le dabigatran etexilate 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 ClCr, comme suit : ClCr ≥ 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate ; ClCr ≥ 30-< 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate. Pradaxa pouvant augmenter l'INR, l'INR reflètera davantage l'effet des AVK lorsque Pradaxa aura été interrompu pendant au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence. *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 (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : Les patients peuvent rester sous dabigatran etexilate lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. *Population pédiatrique (prévention des AVC/ES liés à la FA)* : 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 FANV. *Population pédiatrique (TVP/EP)* : La sécurité et l'efficacité de Pradaxa chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont présentées dans les rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. *Dose oubliée (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : 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 (pETEVp en chirurgie orthopédique, prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)* : Les gélules de Pradaxa peuvent être prises avec ou sans aliments. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac. 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 mentionnés en rubrique « Liste des excipients » ; Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (Cf « Posologie et mode d'administration ») ; Saignement évolutif cliniquement significatif ; Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastrointestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophthalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale ; Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc), sauf dans les circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant (Cf « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ; Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie ; Traitement concomitant avec le kéroconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (Cf « Propriétés pharmacodynamiques »). **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 principales études. 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* : Le dabigatran etexilate doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru et en cas d'administration concomitante avec des médicaments altérant l'hémostase par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Au cours du traitement avec dabigatran etexilate, 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. Dans les situations de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés, lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, l'agent de réversion spécifique (Praxbind, idarucizumab) est disponible (voir la rubrique 4.9). Certains facteurs sont associés à une augmentation des taux plasmatiques de dabigatran, notamment une fonction rénale diminuée (ClCr 30-50 mL/min), l'âge ≥ 75 ans, un faible poids < 50 kg, ou une co-médication avec des inhibiteurs faibles à modérés 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 »). L'utilisation concomitante de ticagrelor augmente l'exposition au dabigatran et peut présenter des interactions pharmacodynamiques, ce qui peut entraîner une augmentation du risque de saignement (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Dans une étude sur la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV, le dabigatran etexilate 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 œsophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-

œsophagien augmentent le risque de saignement gastro-intestinal. Chez ces patients présentant une fibrillation atriale, une dose de 220 mg de dabigatran, sous forme d'une gélule de 110 mg administrée deux fois par jour, doit être envisagée, conformément aux recommandations posologiques de la rubrique « Posologie et mode d'administration ». L'administration d'un IPP peut être envisagée pour prévenir les saignements GI. Le risque de saignement peut être augmenté chez les patients traités de façon concomitante par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) (cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 risque sont associés (Cf « Propriétés pharmacodynamiques »). Le tableau 1 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique. Veuillez également vous référer aux contre-indications de la rubrique « Contre-indications ». Tableau 1 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique.

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Age \geq 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<u>Majeur</u> : Insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min) ; Traitement concomitant avec un inhibiteur de la P-gp (certains inhibiteurs de la P-gp sont contre-indiqués, Cf « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») <u>Mineur</u> : Faible poids (< 50 kg)
Interactions pharmacodynamiques	AAS ; AINS ; Clopidogrel ; ISRS ou IRSNA ; Autres traitements susceptibles d'altérer l'hémostase
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation ; thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes ; Biopsie récente, traumatisme majeur ; Endocardite bactérienne ; Oesophagite, gastrite ou reflux gastro-oesophagien

L'existence concomitante de lésions, maladies, interventions et/ou traitements pharmacologiques (tels que les AINS, les antiagrégants plaquettaires, les ISRS et les IRSNA, (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), qui augmentent de façon significative le risque de saignement majeur nécessite une évaluation attentive du bénéfice et du risque. Pradaxa doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement. D'une façon générale, l'utilisation de Pradaxa ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine. Cependant, la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile en présence de facteurs de risque additionnels pour éviter une exposition excessive au dabigatran. La mesure de l'INR (International Normalized Ratio) est peu fiable chez les patients traités par Pradaxa, et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. De ce fait, la mesure de l'INR ne doit pas être pratiquée. La mesure du temps de thrombine (TT) dilué, du temps d'écarine (ECT) et du temps de céphaline activée (TCA) peut fournir des informations utiles, mais ces tests n'étant pas standardisés, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence (voir rubrique 5.1). Le tableau 2 montre les valeurs seuil, à l'état résiduel, des tests de la coagulation pouvant être associées à un risque accru de saignement (Cf « Propriétés pharmacodynamiques »). Tableau 2 : Tests de la coagulation (valeurs résiduelles) pouvant être associées à un risque accru de saignement

Test (valeur à l'état résiduel)	Indication	
	Prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique	Prévention des AVC/ES liés à la FA et TVP/EP
TT dilué [ng/mL]	> 67	> 200
ECT [x-fois la limite supérieure de la normale]	Pas de données	> 3
TCA [x- fois la limite supérieure de la normale]	> 1.3	> 2
INR	Ne doit pas être pratiqué	Ne doit pas être pratiqué

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 médicaments augmentant le risque hémorragique ne doivent pas être conjointement administrés à Pradaxa ou doivent l'être avec prudence (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus : L'administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus peut être envisagée lorsque le patient présente un TT dilué, un temps d'écarine (ECT) ou un TCA ne dépassant pas la limite supérieure de la normale selon les fourchettes de référence de chaque laboratoire. 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. Urgence chirurgicale ou procédures urgentes : Dabigatran etexilate doit être provisoirement arrêté. L'agent de réversion spécifique de Pradaxa (Praxbind, idarucizumab) est disponible lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise. La réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Le traitement par Pradaxa peut être réintroduit 24 heures après l'administration de Praxbind (idarucizumab) si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue. Chirurgie/ interventions en urgence différée : Le 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 (pour la cardioversion, voir la rubrique 4.2). Chirurgie programmée : Le traitement par Pradaxa doit être arrêté, si possible, au moins pendant 24 heures avant une intervention invasive ou chirurgicale. Chez les patients présentant un risque plus élevé de saignement ou dans les cas de chirurgies majeures où une hémostase complète est nécessaire, un arrêt du traitement par Pradaxa 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé. L'élimination du dabigatran chez des patients présentant une insuffisance rénale peut prendre plus de temps. Ce paramètre est à prendre en compte avant toute intervention. Le tableau 3 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale. Tableau 3 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale

Fonction rénale (ClCr 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)

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. Phase post-opératoire : Le traitement par dabigatran etexilate doit être repris dès que possible après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie. Les patients à risque de saignement ou les patients à risque de surexposition, notamment les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min), doivent être traités avec prudence (Cf « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques »). 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 du 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 (prévention des AVC/ES liés à la FA) : 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 < à 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. Infarctus du myocarde (TVP/EP) : Dans les trois études contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IDM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate par rapport à ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % vs 0,2 % au cours des études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; 0,8 % vs 0,1 % au cours de l'étude à long terme RE-MEDY. L'augmentation a été statistiquement significative dans cette étude ($p = 0,022$). Dans l'étude RE-SONATE, comparant le dabigatran etexilate au placebo, le taux d'IDM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo. Patients atteints de cancer évolutif (TVP/EP) : L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancer évolutif. 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 : Il n'existe aucune expérience ou seulement une expérience limitée avec les traitements suivants susceptibles d'augmenter le risque hémorragique lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec Pradaxa : anticoagulants tels qu'héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), thrombolytiques anti-vitamines K, rivaroxaban ou autres anticoagulants oraux (Cf « Contre-indications ») et antiagrégants plaquettaires tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la ticlopidine, le prasugrel, le ticagrelor, le dextran et la sulfipyrazone (Cf « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). A partir des données limitées recueillies dans l'étude de phase III RE-LY chez des patients présentant une fibrillation atriale, il a été observé que l'administration concomitante d'autres anticoagulants par voie orale ou parentérale augmente les taux de saignement majeur à la fois avec le dabigatran etexilate et la warfarine, d'environ 2,5-fois, principalement en cas de changement d'un anticoagulant pour un autre (Cf « Contre-indications »). Les HNF peuvent être administrées à des doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux (Cf « Contre-indications »). Clopidogrel et AAS : les données recueillies dans l'étude de phase III RE-LY (Cf « Propriétés pharmacodynamiques ») ont montré qu'un traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, AAS ou clopidogrel, peut environ doubler le risque d'hémorragie majeure à la fois avec le dabigatran etexilate et la warfarine (Cf « 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 τ_{ss} et de C $_{max,ss}$ 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 τ_{ss} et de C $_{max,ss}$ du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (Cf « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») (voir également la sous-rubrique AAS ci-dessous). 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 »). 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 etexilate 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 de la P-gp (tel que l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, la ketoconazole, la dronédarone, la clarithromycine et le ticagrelor) 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 »). Les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants sont contre-indiqués : le kéroconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (Cf « Contre-indications »). Un traitement concomitant avec le tacrolimus n'est pas recommandé. La prudence est nécessaire avec les inhibiteurs faibles à modérés de la P-gp tels que l'amiodarone, le posaconazole, la quinidine, le vérapamil et le ticagrelor (Cf « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). *Kétoconazole* : Le kéroconazole a augmenté les valeurs totales de l'ASC_{0-∞} et de la C_{max} du dabigatran respectivement de 138 % et 135 % après une dose orale unique de 400 mg, et respectivement de 153 % et 149 % après des doses orales multiples de 400 mg de kéroconazole, une fois par jour. Le kéroconazole 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 kéroconazole administré par voie systémique est contre-indiqué (Cf « Contre-indications »). *Dronédarone* : lorsque le dabigatran etexilate et la dronédarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'ASC_{0-∞} et de la C_{max} du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4-fois et 2,3-fois (+ 136 % et 125 %) respectivement, après administration multiple de dronédarone à 400 mg deux fois par jour, et d'environ 2,1-fois et 1,9-fois (+ 114 % et 87 %) respectivement, après une dose unique de 400 mg. La demi-vie terminale et la clairance rénale du dabigatran n'ont pas été affectées par la dronédarone. Quand une dose unique et des doses multiples de dronédarone ont été administrées 2 heures après le dabigatran etexilate, les augmentations de l'ASC_{0-∞} du dabigatran ont été de 1,3-fois et 1,6-fois, respectivement. L'utilisation concomitante de dronédarone est contre-indiquée. *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_{max} 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 3^{ème} jour avec ou sans quinidine. L'ASC_{T,ss} et la C_{max,ss} 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_{max} et l'ASC du dabigatran ont été augmentées 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_{max} 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_{max} d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %) ou lors de l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la C_{max} 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 FANV traités pour la prévention de l'AVC ou de l'ES ainsi que chez les patients présentant une TVP/EP, 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 et 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_{max} 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_{max} 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 légère à modérée.

Ticagrelor : Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran etexilate a été administrée simultanément avec une dose de charge de 180 mg de ticagrelor, l'ASC et la C_{max} du dabigatran ont augmenté respectivement de 1,73-fois et 1,95-fois (+73 % et 95 %). Après des doses multiples de ticagrelor de 90 mg deux fois par jour, l'augmentation de l'exposition au dabigatran est respectivement de 1,56-fois et 1,46-fois (+56 % et 46 %) pour la C_{max} et l'ASC. Une administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor et de 110 mg de dabigatran etexilate (à l'état d'équilibre) augmente les valeurs d'ASC_{t,ss} et de C_{max,ss} du dabigatran respectivement de 1,49 fois et 1,65 fois (+49 % et 65 %), par rapport au dabigatran etexilate administré seul. Quand une dose de charge de 180 mg de ticagrelor est donnée 2 heures après l'administration de 110 mg de dabigatran etexilate (à l'état d'équilibre), l'augmentation des valeurs d'ASC_{t,ss} et de C_{max,ss} du dabigatran se réduit à 1,27 fois et 1,23 fois respectivement (+27 % et 23 %), par rapport au dabigatran etexilate administré seul. Cette prise décalée est recommandée pour démarrer l'administration de ticagrelor avec une dose de charge. L'administration concomitante de 90 mg de ticagrelor 2 fois par jour (dose de maintien) et de 110 mg de dabigatran etexilate augmente les valeurs ajustées d'ASC_{t,ss} et de C_{max,ss} du dabigatran de respectivement 1,26 fois et 1,29 fois, par rapport au dabigatran etexilate administré seul. L'association du dabigatran avec les inhibiteurs puissants de la P-gp tels que l'itraconazole 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 kéroconazole est attendu. L'administration concomitante du dabigatran avec l'itraconazole et la ciclosporine est donc contre-indiquée (Cf « Contre-indications »). Il a été observé avec le tacrolimus, *in vitro*, un niveau d'inhibition de la P-gp similaire à celui observé avec l'itraconazole et la ciclosporine. Aucune étude clinique n'a été menée avec le dabigatran etexilate associé au tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées avec un autre substrat de la P-gp (everolimus) suggèrent que l'inhibition de la P-gp par le tacrolimus est plus faible que celle observée avec des inhibiteurs puissants de la P-gp. Sur la base de ces données, un traitement concomitant avec le tacrolimus n'est pas recommandé. Le posaconazole inhibe également la P-gp dans une certaine mesure, mais cela n'a pas été étudié au cours d'essais cliniques. La prudence est nécessaire lorsque Pradaxa est administré de façon concomitante au posaconazole.

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 7^{ème} 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.

Traitements concomitants avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) : Dans l'étude RE-LY, les ISRS et les IRSNA ont augmenté le risque de saignement quel que soit le groupe de traitement.

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 :

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes : Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par dabigatran etexilate.

Grossesse : Il existe peu de données concernant l'utilisation de dabigatran etexilate 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.

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 foetus 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 fœtale 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** : Pradaxa n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité d'emploi : Au total, 10 795 patients ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude lors de 6 essais contrôlés dans la prévention des ETEV. Parmi ces patients, 6 684 ont reçu 150 mg ou 220 mg/jour de Pradaxa. Dans l'étude pivot évaluant la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, 12 042 patients au total ont été traités 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 cours des deux études contrôlées avec comparateur actif sur le traitement de la TVP/EP, RE-COVER et RE-COVER II, un total de 2 553 patients ont été inclus dans l'analyse de la sécurité du dabigatran etexilate. Tous les patients ont reçu des doses de dabigatran etexilate de 150 mg deux fois par jour. Les effets indésirables des deux traitements, le dabigatran etexilate et la warfarine, ont été comptabilisés à partir de la première prise de dabigatran etexilate ou de warfarine, après que le traitement par voie parentérale ait été interrompu (période de traitement par voie orale uniquement). Cela inclut tous les effets indésirables survenus au cours du traitement par le dabigatran. Tous les effets indésirables survenus au cours du traitement par la warfarine sont également inclus, à l'exception de ceux observés au cours de la période de chevauchement entre la warfarine et le traitement par voie parentérale. Au total, 2 114 patients ont été traités dans l'étude contrôlée avec comparateur actif sur la prévention de la TVP/EP, RE-MEDY, et dans celle contrôlée par un placebo sur la prévention de la récidive de la TVP/EP, RE-SONATE. Tous les patients ont reçu des doses de dabigatran etexilate de 150 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*), 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), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP 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, chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au long cours en prévention de l'AVC et de l'ES, et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE-MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE-SONATE sur la prévention de la TVP/EP. 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 3 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 5, 6, 7, 8 et 9 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. Tableau résumé des effets indésirables : Le tableau 4 présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention primaire des ETEV après une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou, de prévention de l'AVC d'origine tromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à < 10) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). Tableau 4 : Effets indésirables.

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	Traitement et prévention de la TVP/EP
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Diminution de l'hémoglobinémie	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée

Thrombopénie	Rare	Peu fréquent	Rare
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Rash	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare	Rare	Rare
Angio-oedème	Rare	Rare	Rare
Urticaire	Rare	Rare	Rare
Bronchospasme	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux			
Hémorragie intracrânienne	Rare	Peu fréquent	Rare
Affections vasculaires			
Hématome	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie de la plaie	Peu fréquent	-	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Epistaxis	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales			
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleurs abdominales	Rare	Fréquent	Peu fréquent
Diarrhée	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Dyspepsie	Rare	Fréquent	Fréquent
Nausée	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'oesophage	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Gastro-oesophagite	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Reflux gastro-oesophagien	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphagie	Rare	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires			
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de lalanine aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent

Hyperbilirubinémie	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Hémorragie cutanée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Hémarthrose	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Hémorragie du tractus uro-génital, incluant l'hématurie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Hémorragie au site d'injection	Rare	Rare	Rare
Hémorragie au site d'un cathéter	Rare	Rare	Rare
Sécrétion sanguine	Rare	-	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Hémorragie traumatique	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Rare	Rare	Rare
Hématome post-interventionnel	Peu fréquent	-	-
Hémorragie post-interventionnelle	Peu fréquent	-	-
Anémie postopératoire	Rare	-	-
Sécrétion post-interventionnelle	Peu fréquent	-	-
Sécrétion de la plaie	Peu fréquent	-	-
Actes médicaux et chirurgicaux			
Drainage de la plaie	Rare	-	-
Drainage post-interventionnel	Rare	-	-

Saignement : Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (pETEVp en chirurgie orthopédique) : Le tableau 5 donne, en fonction de la dose, le nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables hémorragiques au cours de la période de traitement, lors des deux essais cliniques pivots menés dans la prévention des ETEV. Tableau 5 : Nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables hémorragiques.

	Dabigatran etexilate 150 mg une fois par jour ; n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg une fois par jour ; 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)	247 (13,4)

La définition de l'effet indésirable hémorragie majeure dans les études RE-NOVATE et RE-MODEL était la suivante : hémorragie fatale ; tout saignement majeur associé à une perte en hémoglobine ≥ 20 g/L (soit 1,24 mmoles/L) plus important que ce qui pouvait être attendu ; tout saignement majeur plus important que prévu, demandant une transfusion de ≥ 2 unités de culots globulaires ou de sang total d'un volume supérieur à celui prévu ; hémorragie symptomatique rétropéritonéale, 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 rétropéritonéale (échographie ou tomodensitométrie (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 FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque : Le tableau 6 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. Tableau 6 : Evénements hémorragiques au cours d'une étude évaluant la prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale

	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
--	---	---	-----------

Sujets randomisés	6015	6076	6022
Hémorragies majeures	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Hémorragie intracrânienne	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Hémorragie GI	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Hémorragie fatale	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Hémorragies mineures	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Hémorragies de tout type	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

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 rétropéritonéale, 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 médicaments 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 menaçant le pronostic vital et d'hémorragies intracrâniennes par rapport aux patients sous warfarine [$p < 0,05$]. Le dabigatran etexilate aux deux doses présentait également un taux global de saignement significativement plus faible. Les patients affectés par randomisation à un traitement par dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement inférieur d'hémorragies majeures par rapport aux patients sous warfarine (risque relatif 0,81 [$p=0,0027$]). 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 1,48 [$p=0,0005$]). 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 antiplaquettaires 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. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (traitement de la TVP/EP) : Le tableau 7 présente les événements hémorragiques survenus au cours des études pivots poolées RE-COVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Au cours des études poolées, les critères principaux de sécurité (hémorragie majeure, hémorragie majeure ou cliniquement pertinente et hémorragie de tout type) ont été significativement inférieurs par rapport à la warfarine à un niveau alpha nominal de 5 %. Tableau 7 : Evénements hémorragiques survenus au cours des études RE-COVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine	Risque relatif vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)
Patients inclus dans l'analyse de sécurité	2 456	2 462	
Événements hémorragiques majeurs	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36 ; 0,99)
Hémorragie intracrânienne	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09 ; 2,74)
Hémorragie GI majeure	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36 ; 1,93)
Hémorragie menaçant le pronostic vital	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19 ; 2,36)
Événements hémorragiques majeurs / hémorragies cliniquement significatives	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45 ; 0,71)
Hémorragies de tout type	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59 ; 0,77)
Tout type d'hémorragie GI	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90 ; 1,82)

Les événements hémorragiques des deux traitements ont été comptabilisés à partir de la première prise de dabigatran etexilate ou de warfarine, après que le traitement par voie parentérale ait été interrompu (période de traitement par voie orale uniquement). Cela inclut tous les événements hémorragiques survenus au cours du traitement par le dabigatran etexilate. Tous les événements hémorragiques qui sont survenus au cours du traitement par la warfarine sont également inclus, à l'exception de ceux observés au cours de la période de chevauchement entre la warfarine et le traitement par voie parentérale. La définition des événements hémorragiques majeurs (EHM) a suivi les recommandations de la Société internationale de thrombose et

d'hémostase. Un événement hémorragique a été classé comme un EHM s'il remplissait au moins l'un des critères suivants : Hémorragie fatale, hémorragie symptomatique dans une région ou un organe critique, par exemple intracrânienne, intrarachidienne, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire ou péricardique, ou intramusculaire avec syndrome des loges. Pour qu'une hémorragie dans une région ou un organe critique soit classée comme un EHM, elle devait être associée à un tableau clinique symptomatique, hémorragie provoquant une diminution de l'hémoglobine de 20 g/L (1,24 mM/L) ou plus, ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang total ou de globules rouges. Le tableau 8 présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RE-MEDY portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Certains événements hémorragiques (EHM/événements hémorragiques cliniquement significatifs (EHCS), hémorragies de tout type) ont été significativement inférieurs à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant du dabigatran etexilate par rapport à ceux traités par la warfarine. Tableau 8 : Evénements hémorragiques survenus au cours de l'étude RE-MEDY portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine	Risque relatif vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	1 430	1 426	
Événements hémorragiques majeurs	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25 ; 1,16)
Hémorragie intracrânienne	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Non calculable*
Hémorragie GI majeure	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Non calculable*
Hémorragie menaçant le pronostic vital	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Non calculable*
Événements hémorragiques majeurs / hémorragies cliniquement significatives	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41 ; 0,72)
Hémorragies de tout type	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61 ; 0,83)
Tout type d'hémorragie GI	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87 ; 2,20)

* Le risque relatif ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu dans l'un(e) ou l'autre des cohortes/traitements. La définition des EHM a suivi les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase décrites dans les études RE-COVER et RE-COVER II. Le tableau 9 présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RE-SONATE portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Les taux des EHM/EHCS combinées et des hémorragies de tout type ont été significativement inférieurs à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant le placebo par rapport à ceux traités par le dabigatran. Tableau 9 : Evénements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RE-SONATE portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo	Risque relatif vs placebo (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	684	659	
Événements hémorragiques majeurs	(0,3 %)	0	Non calculable*
Hémorragie intracrânienne	0	0	Non calculable*
Hémorragie GI majeure	2 (0,3 %)	0	Non calculable*
Hémorragie menaçant le pronostic vital	0	0	Non calculable*
Événements hémorragiques majeurs / hémorragies cliniquement significatives	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43 ; 5,07)
Hémorragies de tout type	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20 ; 2,61)
Tout type d'hémorragie GI	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46 ; 12,27)

* Le risque relatif ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu dans l'un ou l'autre traitement. La définition des EHM a suivi les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase décrites dans les études RE-COVER et RE-COVER II. Infarctus du myocarde : Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA) : 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 »). Traitements des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et

d'EP chez l'adulte (TVP/EP) : Dans les trois études contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IDM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate par rapport à ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % vs 0,2 % au cours des études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; 0,8 % vs 0,1 % au cours de l'étude à long terme RE-MEDY.

L'augmentation a été statistiquement significative dans cette étude ($p = 0,022$). Dans l'étude RE-SONATE, qui a comparé le dabigatran etexilate à un placebo, le taux d'IDM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo (Cf « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Population pédiatrique (TVP/EP) : Dans l'étude clinique 1160.88, au total 9 adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) présentant un diagnostic d'ETEV primaire ont reçu une dose orale initiale de dabigatran etexilate de 1,71 ($\pm 10\%$) mg/kg de poids corporel. Sur la base des concentrations de dabigatran déterminées par le test du temps de thrombine dilué et l'évaluation clinique, la dose a été ajustée à la dose cible de 2,14 ($\pm 10\%$) mg/kg de poids corporel de dabigatran etexilate. Deux patients (22,1 %) ont présenté des effets indésirables non graves (reflux gastroœsophagien / douleur abdominale ; gêne abdominale) et un patient (11,1 %) a présenté un événement indésirable grave non relié au traitement (récidive d'ETEV de la jambe) au cours de la période post-traitement au-delà de trois jours après l'arrêt du dabigatran etexilate.

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr.

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. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. Le dabigatran étant principalement excréte par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. En fonction de la situation clinique, le médecin pourra envisager un traitement symptomatique approprié, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin. Dans les situations où une réversion rapide de l'effet anticoagulant de Pradaxa est requise, l'agent de réversion spécifique (Praxbind, idarucizumab), qui inhibe les effets pharmacodynamiques de Pradaxa, est disponible (Cf « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) ou le facteur VIIa recombinant peuvent être pris en compte. Il existe des données expérimentales en faveur du rôle de ces médicaments pour inverser l'effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilisation en pratique clinique et sur le risque potentiel de rebond thromboembolique sont très limitées. Les tests de la coagulation peuvent devenir peu fiables suite à l'utilisation de ces concentrés de facteurs de coagulation. La prudence est de mise lors de l'interprétation de ces tests. Une attention particulière doit également être portée lors de l'administration de concentrés plaquettaires en cas de thrombocytopénie existante, ou si des médicaments antiplaquettaires de longue durée d'action ont été administrés. Tous les traitements symptomatiques doivent être administrés selon l'avis du médecin. Selon les disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs. 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 (Cf « Propriétés pharmacocinétiques »).

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Groupe pharmacothérapeutique : antithrombotique, inhibiteurs directs de la thrombine, code ATC : B01AE07.

Mécanisme d'action : 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.

Effets pharmacodynamiques : 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. Le dabigatran prolonge le temps de thrombine (TT), le temps d'écarine (ECT) et le temps de céphaline activé (TCA). Le test quantitatif du temps de thrombine (TT) et dilué calibré fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran, comparable à celle attendue. Quand le TT dilué calibré donne un résultat de concentration plasmatique de dabigatran égal ou inférieur à la limite de quantification, la réalisation d'un test de coagulation additionnel, tel que le TT, l'ECT ou le TCA, doit être envisagée. L'ECT fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine. Le TCA est un test disponible dans tous les laboratoires d'analyses médicales. Il permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. 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 élevées de dabigatran. Bien que des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence, un tel résultat indique que le patient est anticoagulé. D'une façon générale, on peut considérer que ces mesures de l'activité anticoagulante peuvent refléter les taux de dabigatran et fournissent des recommandations pour l'évaluation du risque de saignement. En effet, une concentration résiduelle de dabigatran ou un test de coagulation comme le TCA mesuré, à l'état résiduel (pour les seuils du TCA voir la rubrique 4.4 tableau 2), supérieurs au 90ème percentile sont considérés comme étant associés à un risque accru de saignement. *Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (pETEVp en chirurgie orthopédique)*: 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 (25ème-75ème 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 (25ème-75ème percentile). Dans une étude conduite exclusivement chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 mL/min), traités par dabigatran etexilate à la dose de 150 mg deux fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, lorsqu'elle est mesurée à la fin de l'intervalle de doses, était en moyenne de 47,5 ng/mL, dans une fourchette de 29,6 – 72,2 ng/mL (25ème-75ème percentile). Chez les patients traités par le dabigatran etexilate à la dose de 220 mg une fois par jour pour la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou : le 90ème percentile de la concentration plasmatique du dabigatran, mesurée à l'état résiduel, était de 67 ng/mL, (20-28 heures après la prise de la dernière dose) (Cf « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Surdosage ») ; le 90ème percentile de la mesure du TCA à l'état résiduel (20-28 heures après la prise de la dernière dose) était de 51 secondes, ce qui correspondrait à 1,3-fois la limite supérieure à la normale. L'ECT n'a pas été mesuré chez les patients traités par le dabigatran etexilate à la dose de 220 mg une fois par jour pour la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. *Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA)* : 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 (25ème-75ème 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 (25ème-75ème percentile). Chez les patients présentant une FANV traités pour la prévention de l'AVC et de l'ES par le dabigatran etexilate à la dose de 150 mg deux fois par jour : le 90ème percentile de la concentration plasmatique du dabigatran, mesurée à l'état résiduel (10-16 heures après la prise de la dernière dose), était d'environ 200 ng/mL ; un ECT à l'état résiduel (10-16 heures après la prise de la dernière dose), augmenté d'environ 3-fois la limite supérieure de la normale correspond au 90ème percentile (allongement de l'ECT observé de 103 secondes) ; un rapport de TCA à l'état résiduel (10-16 heures après la prise de la dernière dose) dépassant 2-fois la limite supérieure de la normale (allongement du TCA d'environ 80 secondes) correspond au 90ème percentile observé. *Traitements des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)* : Chez les patients traités pour TVP et EP par dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée 10 à 16 heures après la prise de la dernière dose, à la fin de l'intervalle de doses (soit 12 heures après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), a été de 59,7 ng/ml, dans une fourchette de 38,6 à 94,5 ng/ml (25° au 75° percentile). Pour le traitement de la TVP et de l'EP par le dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour, le 90ème percentile de la concentration plasmatique du dabigatran mesuré à l'état résiduel (10-16 heures après la prise de la dernière dose) était d'environ 146 ng/mL, un ECT à l'état résiduel (10 à 16 heures après la prise de la dernière dose) augmenté d'environ 2,3 fois par rapport à la valeur initiale correspond au 90° percentile (allongement de l'ECT observé de 74 secondes), le 90° percentile de la mesure du TCA à l'état résiduel (10 à 16 heures après la dose précédente) était de 62 secondes, ce qui correspondait à 1,8 fois la valeur initiale.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients traités pour la prévention des récidives de TVP et d'EP par une dose de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour. *Efficacité et sécurité clinique : Origine ethnique* : Aucune différence ethnique cliniquement pertinente parmi les caucasiens, les afro-américains, les hispaniques, les japonais ou les chinois n'a été observée. *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 10). 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 10). Les études cliniques ont été menées dans des populations de patients dont l'âge moyen était supérieur à 65 ans. L'efficacité et la sécurité n'ont 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 10. Le tableau 11 présente les résultats du critère principal ETEV totaux et décès toutes causes. Le tableau 12 expose les résultats des événements hémorragiques majeurs validés par le Comité de Jugement.

Tableau 10 : 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 une fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg une fois par jour	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 11 : 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 une fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg une fois par jour	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 12 : Événements hémorragiques majeurs (EHM) en fonction des traitements lors de chacune des études RE-MODEL et RE-NOVATE.

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg une fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg une fois par jour	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 FANV 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, internationale, 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 13 à 15 présentent le détail des principaux résultats de l'étude dans la population générale. Tableau 13 : 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 deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
AVC et/ou ES			
Incidence (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Risque relatif vs warfarine (IC ₉₅ %)	0,89 (0,73 ; 1,09)	0,65 (0,52 ; 0,81)	
Valeur p de supériorité	p = 0,2721	p = 0,0001	

Le % indique le taux d'événements annuels. Tableau 14 : 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 deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
AVC			
Incidence (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Risque relatif vs. warfarine (IC ₉₅ %)	0,91 (0,74 ; 1,12)	0,64 (0,51 ; 0,81)	
Valeur de p	0,3553	0,0001	
ES			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Risque relatif vs. warfarine (IC ₉₅ %)	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)	104 (0,86)	134 (1,14)
Risque relatif vs. warfarine (IC ₉₅ %)	1,13 (0,89 ; 1,42)	0,76 (0,59 ; 0,98)	
Valeur de p	0,3138	0,0351	
AVC hémorragique			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Risque relatif vs. warfarine (IC ₉₅ %)	0,31 (0,17 ; 0,56)	0,26 (0,14 ; 0,49)	
Valeur de p	0,0001	< 0,0001	

Le % indique le taux d'événements annuels. Tableau 15 : 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 deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6015	6076	6022
Mortalité toutes causes			

Incidence (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Risque relatif vs. warfarine (IC ₉₅ %)	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 (IC ₉₅ %)	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 16 et 18 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 16 : Risque relatif et IC₉₅ % pour les AVC/ES par sous-groupe.

Critère	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour vs. warfarine	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour vs. warfarine
Age (années)		
< 65	1,10 (0,64 ; 1,87)	0,51 (0,26 ; 0,98)
65 ≤ et < 75	0,86 (0,62 ; 1,19)	0,67 (0,47 ; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66 ; 1,17)	0,68 (0,50 ; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44 ; 1,05)	0,67 (0,44 ; 1,02)
ClCr (mL/min)		
30 ≤ et < 50	0,89 (0,61 ; 1,31)	0,48 (0,31 ; 0,76)
50 ≤ et < 80	0,91 (0,68 ; 1,20)	0,65 (0,47 ; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51 ; 1,28)	0,69 (0,43 ; 1,12)

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. L'utilisation concomitante d'AAS, de clopidogrel ou d'antiagrégants plaquettaires, a environ doublé les taux d'EHM à la fois avec le dabigatran etexilate et la warfarine. 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 17 : Risque relatif et IC₉₅ % pour les saignements majeurs par sous groupe.

Critère	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour vs. warfarine	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour vs. warfarine
Age (années)		
< 65	0,32 (0,18 ; 0,57)	0,35 (0,20 ; 0,61)
65 ≤ et < 75	0,71 (0,56 ; 0,89)	0,82 (0,66 ; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84 ; 1,23)	1,19 (0,99 ; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86 ; 1,51)	1,35 (1,03 ; 1,76)
ClCr (mL/min)		
30 ≤ et < 50	1,02 (0,79 ; 1,32)	0,94 (0,73 ; 1,22)
50 ≤ et < 80	0,75 (0,61 ; 0,92)	0,90 (0,74 ; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43 ; 0,82)	0,87 (0,65 ; 1,17)
Utilisation d'AAS	0,84 (0,69 ; 1,03)	0,97 (0,79 ; 1,18)
Utilisation du clopidogrel	0,89 (0,55 ; 1,45)	0,92 (0,57 ; 1,48)

RELY-ABLE (extension multicentrique au long cours pour les patients ayant une fibrillation atriale traités par dabigatran et ayant participé à l'étude RELY) : L'étude d'extension de RE-LY (RELY-ABLE) a fourni des informations de sécurité supplémentaires pour une cohorte de patients ayant poursuivi le traitement par dabigatran etexilate à la même dose que dans l'étude RE-LY. Les patients étaient éligibles pour l'essai RELY-ABLE s'ils n'avaient pas définitivement arrêté le traitement à l'étude lors de la visite de fin d'étude de RE-LY. Les patients inclus ont reçu la même dose de dabigatran etexilate que celle attribuée en double aveugle dans l'essai RE-LY, tout au long des 43 mois de suivi après RE-LY (durée moyenne totale de suivi RE-LY + RELY-ABLE : 4,5 ans). 5897 patients ont été recrutés, ce qui représente 49% des patients initialement randomisés pour recevoir le dabigatran etexilate dans RE-LY et 86% des patients éligibles pour RELY-ABLE. Au cours des 2,5 années supplémentaires de traitement dans RELY-ABLE, avec une exposition maximale de plus de 6 ans (exposition totale RE-LY + RELY-ABLE), le profil de sécurité au long cours du dabigatran etexilate a été confirmé pour les deux doses étudiées, 110 mg 2 fois par jour et 150 mg 2 fois par jour. Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été observée. Le taux de survenue d'événements indésirables, y compris, hémorragie majeure et autres événements hémorragiques, était cohérent avec celui observé dans RE-LY. 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 (cf. « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Origine ethnique (prévention des AVC/ES liés à la FA) : Aucune différence ethnique cliniquement pertinente parmi les caucasiens, les afro-américains, les hispaniques, les japonais ou les chinois n'a été observée. Efficacité et sécurité cliniques (traitement de la TVP/EP) : L'efficacité et la sécurité ont été explorées au cours de deux études multicentriques de protocoles identiques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles RE-COVER et RE-COVER II. Ces études ont comparé le dabigatran etexilate (150 mg deux fois par jour) à la warfarine (INR cible 2,0 à 3,0) chez des patients présentant une TVP et/ou une EP aiguës. L'objectif principal de ces études était de déterminer la non infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine pour réduire la survenue du critère principal, un critère composite regroupant les récidives de TVP et/ou EP symptomatiques et les décès apparentés, au cours de la période de traitement de six mois. Dans les études poolées RE-COVER et RE-COVER II, 5 107 patients ont été traités parmi les 5 153 patients randomisés. La durée du traitement avec la dose fixe de dabigatran était de 174 jours sans surveillance de la coagulation. Chez les patients recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle (INR 2,0 à 3,0) était de 60,6 %. Les études ont démontré que le traitement par le dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour était non-inférieur au traitement par la warfarine (marge de non-infériorité pour RE-COVER et RE-COVER II : 3,6 pour la différence de risque et 2,75 pour le risque relatif). Tableau 18 : Analyse des critères principaux et secondaires d'efficacité (les ETEV ont constitué un critère composite de la TVP et/ou de l'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement des études poolées RE-COVER et RE-COVER II

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	2 553	2 554
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès liés à des ETEV	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Risque relatif vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1,09 (0,77 ; 1,54)	
Critères secondaires d'efficacité		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toute cause	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
Intervalle de confiance à 95 %	3,52 ; 5,13	3,34 ; 4,91
TVP symptomatique	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
Intervalle de confiance à 95 %	1,29 ; 2,35	1,09 ; 2,08
EP symptomatique	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,70 ; 1,54	0,67 ; 1,49
Décès liés à des ETEV	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,04 ; 0,40	0,02 ; 0,34
Mortalité toute cause	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Intervalle de confiance à 95 %	1,49 ; 2,62	1,52 ; 2,66

Origine ethnique (traitement de la TVP/EP) : Aucune différence ethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois. Population pédiatrique (traitement de la TVP/EP) : L'Agence européenne du médicament a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avec Pradaxa dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour le traitement de la TVP/EP (Cf « Posologie et mode d'administration ») pour les informations sur l'utilisation pédiatrique). Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du dabigatran etexilate administré deux fois par jour pendant trois jours consécutifs (au total six doses), à la fin du traitement anticoagulant standard, ont été évaluées au cours d'une étude en ouvert évaluant la sécurité et la tolérance chez neuf adolescents stables (12 à < 18 ans). Tous les patients ont reçu une dose orale initiale de 1,71 mg/kg (\pm 10 %) de dabigatran etexilate (80 % de la dose adulte de 150 mg/70 kg ajustée selon le poids du patient). Sur la base des concentrations de dabigatran et de l'évaluation clinique, la dose a ensuite été modifiée pour une dose cible de 2,14 mg/kg (\pm 10 %) de dabigatran etexilate (100 % de la dose adulte ajustée selon le poids du patient). Chez ce petit nombre d'adolescents, les gélules de dabigatran etexilate ont été apparemment tolérées, avec seulement trois événements indésirables gastro-intestinaux légers et transitoires rapportés chez deux patients. En raison de l'exposition relativement faible, la coagulation à 72 heures (à une concentration supposée résiduelle de dabigatran à l'état d'équilibre ou proche des conditions de l'état d'équilibre) n'a été que légèrement prolongée avec un TCA augmenté au maximum d'un facteur de 1,60, un ECT d'un facteur de 1,86 et un Hemoclot® TT (anti-FIIa) d'un facteur de 1,36. Les concentrations plasmatiques de dabigatran observées à 72 heures ont été relativement faibles, comprises entre

32,9 ng/mL et 97,2 ng/mL à des doses finales comprises entre 100 mg et 150 mg (moyenne géométrique normalisée de la concentration plasmatique totale de dabigatran de 0,493 ng/mL/mg). Efficacité et sécurité cliniques (Prévention des récidives des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte : prévention de la TVP/EP) : Deux études randomisées, en double aveugle et en groupes parallèles, ont été réalisées chez des patients précédemment traités par anticoagulant. L'étude contrôlée par la warfarine RE-MEDY a inclus des patients déjà traités pendant 3 à 12 mois et nécessitant un traitement anticoagulant complémentaire, et l'étude contrôlée par placebo RE-SONATE a inclus des patients déjà traités pendant 6 à 18 mois par des AVK. L'objectif de l'étude RE-MEDY était de comparer la sécurité et l'efficacité du dabigatran etexilate oral (150 mg deux fois par jour) à celles de la warfarine (INR cible : 2,0 à 3,0) pour le traitement à long terme et la prévention des récidives de TVP et/ou d'EP symptomatiques. Au total, 2 866 patients ont été randomisés et 2 856 patients ont été traités. La durée du traitement par le dabigatran etexilate était comprise entre 6 et 36 mois (médiane : 534 jours). Chez les patients recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle (INR : 2,0 à 3,0) était de 64,9 %. L'étude RE-MEDY a démontré que le traitement par le dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour était non-inférieur à la warfarine (marge de non-infériorité : 2,85 pour le risque relatif et 2,8 pour la différence de risque). Tableau 19 : Analyse des critères principaux et secondaires d'efficacité (les ETEV ont constitué un critère composite de la TVP et/ou de l'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement de l'étude RE-MEDY

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	1 430	1 426
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès liés à des ETEV	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Risque relatif vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1,44 (0,78, 2,64)	
Marge de non-infériorité	2,85	
Patients présentant des événements à 18 mois	22	17
Risque cumulé à 18 mois (%)	1,7	1,4
Différence de risque vs warfarine (%)	0,4	
Intervalle de confiance à 95 %		
Marge de non-infériorité	2,8	
Critères d'efficacité secondaires		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toute cause	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
Intervalle de confiance à 95 %	2,12 ; 3,95	1,77 ; 3,48
TVP symptomatique	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,69 ; 1,90	0,49 ; 1,55
EP symptomatique	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,34 ; 1,28	0,11 ; 0,82
Décès liés à des ETEV	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,39	0,00 ; 0,39
Mortalité toute cause	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,69 ; 1,90	0,80 ; 2,07

L'objectif de l'étude RE-SONATE était d'évaluer la supériorité du dabigatran etexilate vs placebo dans la prévention des récidives de TVP et/ou d'EP symptomatiques chez des patients ayant déjà reçu pendant 6 à 18 mois un traitement par les AVK. Le traitement programmé était 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour pendant six mois sans nécessité d'une surveillance. L'étude RE-SONATE démontre la supériorité du dabigatran etexilate par rapport au placebo dans la prévention des récidives d'événements symptomatiques de TVP/EP incluant les décès inexplicables, avec une réduction du risque de 5,6 % à 0,4 % (réduction du risque relatif de 92 %) pendant la période de traitement ($p < 0,0001$). Toutes les analyses secondaires et les analyses de sensibilité du critère principal et de tous les critères secondaires ont montré la supériorité du dabigatran etexilate par rapport au placebo. L'étude a inclus un suivi observationnel de 12 mois après la fin de la période de traitement. L'effet du médicament étudié s'est prolongé après l'arrêt du traitement, et ce jusqu'à la fin de la phase de suivi, indiquant un maintien de l'effet initial d'un traitement par dabigatran etexilate. Aucun effet rebond n'a été observé. À la fin du suivi, les fréquences de survenue des ETEV étaient de 6,9 % chez les patients traités par le dabigatran etexilate et de 10,7 % dans le groupe placebo (risque relatif 0,61 [IC à 95 % : 0,42 à 0,88] ; $p = 0,0082$). Tableau 20 : Analyse des critères principaux et secondaires d'efficacité (les ETEV ont constitué un critère composite de la TVP et/ou de l'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement de l'étude RE-SONATE.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo
Patients traités	681	662
Récidives d'ETEV symptomatiques et mortalité associée	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Risque relatif vs placebo (intervalle de confiance à 95 %)	0,08 (0,02 ; 0,25)	
Valeur de p pour la supériorité	< 0,0001	
Critères secondaires d'efficacité		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toute cause	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,09 ; 1,28	3,97 ; 7,62
TVP symptomatique	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,04 ; 1,06	2,21 ; 5,17
EP symptomatique	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,82	1,16 ; 3,52
Décès liés à des ETEV	0 (0)	0 (0)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,54	0,00 ; 0,56
Décès inexpliqués	0 (0)	2 (0,3 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,54	0,04 ; 1,09
Mortalité toute cause	0 (0)	2 (0,3 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,54	0,04 ; 1,09

Origine ethnique (prévention de la TVP/EP) : Aucune différence ethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois. Population pédiatrique (prévention de la TVP/EP) : L'Agence européenne du médicament a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avec Pradaxa dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour la prévention de la TVP/EP (Cf « Posologie et mode d'administration ») pour les informations sur l'utilisation pédiatrique). Essais cliniques dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques : Un essai de phase II a étudié le dabigatran etexilate et la warfarine chez un total de 252 patients ayant récemment bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique (c'est-à-dire pendant leur hospitalisation) et chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique datant de plus de 3 mois. Un nombre plus important d'événements thromboemboliques (principalement des AVC et des thromboses symptomatiques ou asymptomatiques de prothèse valvulaire) et d'événements hémorragiques ont été observés avec le dabigatran etexilate par rapport à la warfarine. Chez les patients en période post-opératoire récente, les saignements majeurs se sont essentiellement manifestés sous forme d'un épanchement péricardique hémorragique, notamment chez ceux ayant débuté le dabigatran etexilate tôt (c'est-à-dire au 3^{ème} jour) après la chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque (Cf « Contre-indications »). **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 % après une dose unique et de 37 % à l'état d'équilibre 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 21, la demi-vie est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale. **Biotransformation** : 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 21 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée.

Taux de filtration glomérulaire (ClCr) ; [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)

- L'élimination du dabigatran par hémodialyse a été évaluée chez 7 patients atteints d'insuffisance rénale terminale sans fibrillation atriale. La dialyse a été réalisée avec un débit de dialysat de 700 mL/min, pendant une durée de 4 heures, et un débit sanguin soit de 200 mL/min, soit de 350-390 mL/min. Elle a permis l'élimination de 50 % à 60 % des concentrations de dabigatran, respectivement. La quantité de médicament éliminé par dialyse est proportionnelle au débit sanguin jusqu'à un débit sanguin de 300 mL/min. L'activité anticoagulante du dabigatran a diminué avec la diminution des concentrations plasmatiques, et le rapport PK/PD n'a pas été affecté par la procédure. **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). La ClCr médiane dans l'étude RE-COVER était de 100,4 mL/min. 21,7 % des patients avaient une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - <80 mL/min) et 4,5 % des patients avaient une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min). Les concentrations plasmatiques de dabigatran à l'état d'équilibre avant la dose suivante étaient respectivement supérieures de 1,8 fois et de 3,6 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés au cours de l'étude RE-COVER II. Les ClCr médianes dans les études RE-MEDY et RE-SONATE sont respectivement de 99,0 mL/min et 99,7 mL/min. Respectivement 22,9 % et 22,5 % des patients avaient une ClCr > 50- <80 mL/min, et 4,1 % et 4,8 % avaient une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min au cours des études RE-MEDY et RE-SONATE. **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, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (amiodarone, vérapamil, clarithromycine, quinidine, dronédarone, ticagrelor et kétéconazole) et d'inducteurs de la P-gp (rifampicine) 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. Le dabigatran, la fraction active du dabigatran etexilate mésilate, est persistant dans l'environnement. **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. Encre noire d'impression : Gomme laque, Oxyde de fer noir (E172), Hydroxyde de potassium. **Durée de conservation** : Plaquette thermoformée et flacon : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : Plaquette thermoformée : À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : **Pradaxa 75, 110 et 150 mg** : Boîtes en carton contenant 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 gélules, sous plaquettes thermoformées en aluminium, pour délivrance à l'unité. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors des plaquettes thermoformées, veuillez suivre les instructions suivantes : Découpez une unité de prise de la plaquette thermoformée en suivant la ligne de pré-découpage. Enlevez le revêtement aluminium et sortez la gélule. 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. **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 : 13,00 € / CTJ : 2,60 €; 30 x 1 gélule : EU/1/08/442/002 - CIP 34009 385 256 0 1 - Prix : 38,76 € / CTJ : 2,58 € **Pradaxa 110 mg, gélules** : 10 x 1 gélule : EU/1/08/442/005 - CIP 34009 385 260 8 0 – Prix : 13,00 € / CTJ : 2,60 €; 30 x 1 gélule : EU/1/08/442/006 - CIP 34009 385 261 4 1 - Prix : 38,76 € / CTJ : 2,58 €; 60 x 1 gélule : EU/1/08/442/007 - CIP 34009 385 262 0 2 - Prix : 74,04 € / CTJ : 2,47 €. **Pradaxa 150 mg** : 60 x 1 gélule : EU/1/08/442/011 - CIP 34009 419 453 8 0 – Prix : 74,04 € / CTJ : 2,47 € **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **Liste I. Dans la prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.** : **Pradaxa 75 mg** : Boîtes de 10 x 1 gélule et 30 x 1 gélule : Remboursées Sec.Soc. à 30 % - Agréé collect. Boîte de 60 x 1 gélule : Agréé collect. **Pradaxa 110 mg** : Boîtes de 10 x 1 gélule, 30 x 1 gélule et 60 x 1 gélule : Remboursées Sec.Soc. à 30 % - Agréé collect. **Dans la prévention de l'AVC et de l'ES** : **Pradaxa 110 mg** et **Pradaxa 150 mg** : Boîtes de 60 x 1 gélule : Remboursées Sec.Soc. à 30 % - Agréé collect. **Dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte** : **Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg** : Boîtes de 60 x 1 gélule : non remboursé Sec.Soc. et non agréé collect. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 18 mars 2008. Date du dernier renouvellement : 17 janvier 2013 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 19 décembre 2014. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Strasse 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein. Allemagne. Représentant local : Boehringer Ingelheim France, 14 rue Jean Antoine Baïf, 75013 Paris. **Centre d'informations** : **03.26.50.45.33. Pharmacovigilance** : **03 26 50 47 70**. 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-010816-v1.doc**