ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pradaxa 75 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 75 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule composée d'une coiffe opaque blanche et d'un corps opaque de couleur blanche de taille 2, rempli de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R 75 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

<u>Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (pETEVp en chirurgie orthopédique)</u>

<u>Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou</u>

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.

<u>Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche</u>

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 chirugie 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) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). 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 µmol/L:

$$\frac{1{,}23 \times (140\text{-age [années]}) \times \text{poids [kg]} \ (\times\ 0{,}85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie [µmol/L]}}$$

- Si la créatininémie est exprimée en mg/dL :

$$\frac{(140\text{-age [années]}) \times \text{poids [kg]} \ (\times\ 0{,}85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatininémie [mg/dL]}}$$

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 (voir rubrique 4.3).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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 (voir rubriques 4.4 et 4.5). 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 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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 être également évaluée dans les situations cliniques pour lesquelles la fonction rénale pourrait être altérée (en cas d'hypovolémie, de deshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique (pETEVp 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 prevention 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 (voir rubriques 4.4 et 5.2). Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

Poids (pETEVp 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 (voir rubrique 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée (voir rubrique 4.4).

Sexe (pETEVp en chirurgie orthopédique)

Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

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 (voir rubrique 4.5).

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) (voir rubrique 4.5).

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.

Mode d'administration *(pETEVp en chirurgie orthopédique)*

Les gélules de Pradaxa peuvent êtres 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 (voir rubriques 5.2 et 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (voir rubrique 4.2)
- 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 ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices oesophagiennes 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 (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5)
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (voir rubrique 4.5)
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (voir rubrique 5.1)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2-fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques contrôlés évaluant le dabigatran dans la prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. 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 inexpliquée 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) (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).

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 (voir rubrique 4.5).

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 (GI). 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) (voir rubrique 4.5).

Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier si des facteurs de risque sont associés (voir rubrique 5.1).

Le tableau 1 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique. Veuillez également vous référer aux contre-indications de la rubrique 4.3.

Tableau 1 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Age ≥ 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, voir rubriques 4.3 et 4.5) <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, voir rubrique 4.5), 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 (voir rubrique 5.1).

Tableau 2 : Tests de la coagulation (valeurs résiduelles) pouvant être associés à un risque accru de saignement

Test (valeur à l'état résiduel)	
TT dilué [ng/mL]	> 67
ECT [x-fois la limite supérieure de la normale]	Pas de données
TCA [x- fois la limite supérieure de la normale]	> 1.3
INR	Ne doit pas être pratiqué

Le traitement par Pradaxa doit être arrêté chez les patients développant une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.3).

Peu de données sont disponibles chez les patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 5.2).

En cas d'hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté et l'origine des saignements recherchée (voir rubrique 4.9).

Les médicaments augmentant le risque hémorragique ne doivent pas être conjointement administrés à Pradaxa ou doivent l'être avec prudence (voir rubrique 4.5).

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 phenytoïne), ce qui doit donc être évité (voir rubriques 4.5 et 5.2).

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 (voir rubrique 5.2). Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans ce cas, un test de coagulation (voir rubriques 4.4 et 5.1) 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.

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 épidural 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 épidural 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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.

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.

4.5 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 (voir rubrique 4.3) et antiagrégants plaquettaires tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la ticlopidine, le prasugrel, le ticagrelor, le dextran et la sulfinpyrazone (voir rubrique 4.4).

Les HNF peuvent être administrées à des doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux (voir rubrique 4.3).

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'ASCτ,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'ASCτ,ss et de C_{max},ss du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (voir rubrique 4.4).

AAS : L'effet de l'administration concomitante du dabigatran etexilate et d'AAS sur le risque hémorragique a été étudié chez des patients souffrant de 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) (voir rubrique 4.4).

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, 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 (voir rubrique 4.4).

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, le kétoconazole, 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 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants sont contre-indiqués : le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (voir rubrique 4.3). 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Kétoconazole : Le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ 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 kétoconazole, une fois par jour. Le kétoconazole n'a pas eu d'incidence sur le temps d'obtention du pic, la demi-vie terminale et le temps moyen de résidence (voir rubrique 4.4). Le traitement concomitant avec du kétoconazole administré par voie systémique est contre-ndiqué (voir rubrique 4.3).

Dronédarone : lorsque le dabigatran etexilate et la dronédarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ 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'$ASC_{0-\infty}$ 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (voir rubrique 4.2). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran etexilate est associé à l'amiodarone, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Quinidine : La quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1000 mg. Le dabigatran etexilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3ème jour avec ou sans quinidine. L'$ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran étaient augmentées en

moyenne respectivement de 53 % et 56 % avec l'utilisation concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4).
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 (voir rubrique 4.2). 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 %).

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran etexilate est associé au vérapamil, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après la prise de dabigatran etexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 10 % et de l'ASC d'environ 20 %). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures (voir rubrique 4.4).

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'ASCτ,ss et de Cmax,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'ASCτ,ss et de Cmax,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'ASCτ,ss et de Cmax,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 kétoconazole est attendu. L'administration concomitante du dabigatran avec l'itraconazole et la ciclosporine est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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 (tels que la rifampicine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine ou la phénytoine) devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran et doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Rifampicine : Un pré-traitement de rifampicine, inducteur puissant, à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué le pic total de dabigatran et l'exposition totale respectivement de 65,5 et 67 %. Au 7ème jour d'arrêt du traitement par la rifampicine, l'effet inducteur était diminué entraînant une exposition au dabigatran proche de la valeur standard. Aucune augmentation supplémentaire de la biodisponibilité n'a été observée après 7 jours de plus.

Autres médicaments ayant une incidence sur la P-gp

Les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase ont une incidence sur la P-gp (soit comme inhibiteur ou comme inducteur). Ils n'ont pas été étudiés et ne sont par conséquent pas recommandés en traitement concomitant avec Pradaxa.

Substrats de la P-gp

Digoxine : Dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de digoxine, aucun changement concernant l'exposition à la digoxine, et aucune modification cliniquement significative concernant l'exposition au dabigatran n'ont été observés.

Traitement concomitant 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.

4.6 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 (voir rubrique 5.3). 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. A 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).

4.7 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.

4.8 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.

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

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

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 4 présente les effets indésirables classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 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	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Diminution de l'hémoglobinémie	Fréquent
Anémie	Peu fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Thrombopénie	Rare
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare
Angio-œdème	Rare
Urticaire	Rare
Rash	Rare
Prurit	Rare
Bronchospasme	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Rare
Affections vasculaires	
Hématome	Peu fréquent
Hémorragie de la plaie	Peu fréquent
Hémorragie	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Epistaxis	Peu fréquent
Hémoptysie	Rare
Affections gastro-intestinales	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent
Diarrhée	Peu fréquent
Nausée	Peu fréquent

Vomissements	Peu fréquent
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'oesophage	Rare
Gastro-oesophagite	Rare
Reflux gastro-oesophagien	Rare
Douleurs abdominales	Rare
Dyspepsie	Rare
Dysphagie	Rare
Affections hépatobiliaires	
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie cutanée	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Hémarthrose	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Hémorragie du tractus uro-génital, incluant l'hématurie	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Hémorragie au site d'injection	Rare
Hémorragie au site d'un cathéter	Rare
Sécrétion sanglante	Rare
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Hémorragie traumatique	Peu fréquent
Hématome post-interventionnel	Peu fréquent
Hémorragie post-interventionnelle	Peu fréquent
Sécrétion post-interventionnelle	Peu fréquent
Sécrétion de la plaie	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Rare
Anémie postopératoire	Rare
Actes médicaux et chirurgicaux	
Drainage de la plaie	Rare
Drainage post interventionnel	Rare

<u>Saignement</u>

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 n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg 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 intraspinale (TDM ou Imagerie à Résonance Magnétique (IRM)).

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 – voir Annexe V.

4.9 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1). 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 (voir rubrique 5.1).

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 excrété 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 (voir la rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 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 activée (TCA).

Le test quantitatif du temps de thrombine (TT) 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.

A 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 22,0 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) (voir rubriques 4.4 et 4.9),
- 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.

<u>Efficacité et sécurité clinique</u>

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 événements thromboemboliques veineux (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/jour les jours suivants, ou de l'énoxaparine 40 mg la veille de l'intervention chirurgicale puis les jours suivants.
La durée du traitement a été de 6 à 10 jours dans l'essai RE-MODEL (prothèse totale de genou) et de 28 à 35 jours dans l'essai RE-NOVATE (prothèse totale de hanche). Au total, 2076 patients (genou) et 3494 patients (hanche) ont été traités.

Le critère principal pour les deux études était un critère composite associant l'incidence des ETEV totaux (incluant embolies pulmonaires [EP], thromboses veineuses profondes [TVP] proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès toutes causes. Le critère composite associant l'incidence des ETEV majeurs (dont EP et TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès liés à un ETEV constituait un critère secondaire considéré comme cliniquement plus pertinent.
Les résultats des deux études ont montré que l'effet antithrombotique de Pradaxa 220 mg et 150 mg était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur les ETEV totaux et décès toutes causes. Le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV à la posologie de 150 mg/jour a montré un effet légèrement inférieur à celui de l'énoxaparine (tableau 6). Les résultats ont été meilleurs à la posologie de 220 mg/jour, pour laquelle le critère de jugement pour l'incidence

des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV a révélé un effet de Pradaxa légèrement supérieur à celui de l'énoxaparine (tableau 6).

Les études cliniques ont été menées dans des populations de patients dont l'âge moyen était supérieur à 65 ans.

L'efficacité 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 6.

Le tableau 7 présente les résultats du critère principal ETEV totaux et décès toutes causes.

Le tableau 8 expose les résultats des événements hémorragiques majeurs validés par le Comité de Jugement.

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

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

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

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
n	880	874	897
Incidence (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0.9	1.28	
IC $_{95\%}$	(0,63 ; 1,29)	(0,93 ; 1,78)	
RE-MODEL (genou)			
n	503	526	512
Incidence (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,97	1,07	
IC $_{95\%}$	(0,82 ; 1,13)	(0,92 ; 1,25)	

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

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	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)

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 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage 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 3ème jour) après la chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque (voir rubrique 4.3).

5.2 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) (voir rubrique 4.2).

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 9, 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 (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Tableau 9 : 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

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données cliniques sont limitées chez 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.

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 kétoconazole) et d'inducteurs de la P-gp (rifampicine) ont été étudiées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

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).

5.3 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). A 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 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
- Hypromellose

Encre noire d'impression
- Gomme laque
- Oxyde de fer noir (E172)
- Hydroxide de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette thermoformée et flacon : 3 ans

Après ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les 4 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette thermoformée

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Flacon

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes en carton contenant 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 gélules sous plaquettes thermoformées en aluminium, pour délivrance à l'unité. Egalement, boîtes en carton contenant 6 plaquettes thermoformées blanches (60 x 1) en aluminium, pour délivrance à l'unité.

Flacon en polypropylène avec bouchon à vis et contenant 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 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.

Suivez les instructions suivantes afin de retirer une gélule du flacon :

- Ouvrez le flacon en poussant et en tournant son bouchon.
- Après avoir retiré la gélule, remettez immédiatement le bouchon sur le flacon et refermez le flacon hermétiquement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 mars 2008
Date du dernier renouvellement : 17 janvier 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament http://www.ema.europa.eu/.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pradaxa 110 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule composée d'une coiffe opaque bleu clair et d'un corps opaque de couleur bleu clair de taille 1, rempli de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R 110 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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 ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

<u>Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (pETEVp en chirurgie orthopédique)</u>

<u>Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou</u>

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.

<u>Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche</u>

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) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). 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 (voir rubrique 4.2 de Pradaxa 75 mg).

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 (voir rubrique 4.3).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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 (voir rubriques 4.4 et 4.5). 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 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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 deshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique (pETEVp 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 prevention 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 (voir rubriques 4.4 et 5.2). Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

Poids (pETEVp 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 (voir rubrique 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée (voir rubrique 4.4).

Sexe (pETEVp en chirurgie orthopédique)

Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

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 (voir rubrique 4.5).

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) (voir rubrique 4.5).

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)

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 (voir rubrique 4.4). 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 vérapamil

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 oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien
- 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 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2.

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 (voir rubrique 4.4).

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 (ClCr < 30 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 deshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients présentant un risque hémorragique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)

Les patients présentant un risque hémorragique accru (voir rubriques 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2) 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 (voir rubrique 4.4) 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 (voir rubrique 4.4).

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 (ClCr < 30 mL/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). 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 (voir rubrique 4.2 de Pradaxa 75 mg).

Insuffisance rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr 50-≤ 80 mL/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min), la dose recommandée de Pradaxa est également de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose de Pradaxa à 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, devra être envisagée (voir rubriques 4.4 et 5.2). 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 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

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 (voir rubriques 4.4 et 4.5). 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 (voir rubrique 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 5.2).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.2). Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

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 (voir rubrique 4.5).

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) (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubriques 5.2 et 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (voir rubrique 4.2)
- 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 ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne

récente, aux varices oesophagiennes 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 (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5)
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (voir rubrique 4.5)
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (voir rubrique 5.1)

4.4 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 inexpliquée 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) (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).

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 (voir rubrique 4.5).

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 4.2. 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) (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubrique 5.1).

Le tableau 1 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique. Veuillez également vous référer aux contre-indications de la rubrique 4.3.

Tableau 1 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Age ≥ 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, voir rubriques 4.3 et 4.5) <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, voir rubrique 4.5), 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 (voir rubrique 5.1).

Tableau 2 : Tests de la coagulation (valeurs résiduelles) pouvant être associés 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 (voir rubrique 4.3).

Peu de données sont disponibles chez les patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 5.2).

En cas d'hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté et l'origine des saignements recherchée (voir rubrique 4.9).

Les médicaments augmentant le risque hémorragique ne doivent pas être conjointement administrés à Pradaxa ou doivent l'être avec prudence (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubriques 4.5 et 5.2).

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 (voir rubrique 5.2). Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans ce cas, un test de coagulation (voir rubriques 4.4 et 5.1) 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 épidural 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 épidural 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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.

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.

Infarctus du myocarde (prévention des AVC/ES liés à la FA)

Dans l'étude de phase III RE-LY (voir rubrique 5.1), 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.

4.5 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 (voir rubrique 4.3) et antiagrégants plaquettaires tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la ticlopidine, le prasugrel, le ticagrelor, le dextran et la sulfinpyrazone (voir rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 4.3).

Les HNF peuvent être administrées à des doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux (voir rubriques 4.3).

Clopidogrel et AAS : les données recueillies dans l'étude de phase III RE-LY (voir rubrique 5.1) 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 (voir rubrique 4.4).

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'ASCτ,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'ASCτ,ss et de C_{max},ss du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (voir rubrique 4.4) (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) (voir rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 4.4).

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.

<u>Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran</u>

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, le kétoconazole, 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 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants sont contre-indiqués : le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (voir rubrique 4.3). 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Kétoconazole : Le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ 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 kétoconazole, une fois par jour. Le kétoconazole n'a pas eu d'incidence sur le temps d'obtention du pic, la demi-vie terminale et le temps moyen de résidence (voir rubrique 4.4). Le traitement concomitant avec du kétoconazole administré par voie systémique est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Dronédarone : lorsque le dabigatran etexilate et la dronédarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ 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'$ASC_{0-\infty}$ 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (voir rubrique 4.2). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran etexilate est associé à l'amiodarone, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Quinidine : La quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1000 mg. Le dabigatran etexilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3ème jour avec ou sans quinidine. L'$ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran étaient augmentées en

moyenne respectivement de 53 % et 56 % avec l'utilisation concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (voir rubrique 4.2). 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 %).

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (voir rubrique 4.2).

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 (voir rubrique 4.4).

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'ASCτ,ss et de Cmax,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'ASCτ,ss et de Cmax,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'ASCτ,ss et de Cmax,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 kétoconazole est attendu. L'administration concomitante du dabigatran avec l'itraconazole et la ciclosporine est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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 phénytoine) devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran et doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Rifampicine : Un pré-traitement de rifampicine, inducteur puissant, à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué le pic total de dabigatran et l'exposition totale respectivement de 65,5 et 67 %. Au 7ème jour d'arrêt du traitement par la rifampicine, l'effet inducteur était diminué entraînant une exposition au dabigatran proche de la valeur standard. Aucune augmentation supplémentaire de la biodisponibilité n'a été observée après 7 jours de plus.

Autres médicaments ayant une incidence sur la P-gp

Les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase ont une incidence sur la P-gp (soit comme inhibiteur ou comme inducteur). Ils n'ont pas été étudiés et ne sont par conséquent pas recommandés en traitement concomitant avec Pradaxa.

Substrats de la P-gp

Digoxine : Dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de digoxine, aucun changement concernant l'exposition à la digoxine, et aucune modification cliniquement significative concernant l'exposition au dabigatran n'ont été observés.

Traitement concomitant 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.

4.6 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 (voir rubrique 5.3). 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. A 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).

4.7 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.

4.8 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), 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.

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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 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-œdème	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	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent

hémorroïdaire			
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 l'alanine 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 sanglante	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	-	-

Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique (pETEVp en chirurgie orthopédique)

Saignement

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

Saignement

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 évènements 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 évènements hémorragiques survenus au cours du traitement par le dabigatran etexilate. Tous les évènements 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 RE-LY, 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 (voir rubrique 5.1).

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)

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 (voir rubrique 4.4).

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 (± 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 (± 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 – voir Annexe V.

4.9 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1). 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 (voir rubrique 5.1).

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 excrété 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 (voir la rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 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) 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)

A 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) (voir rubriques 4.4 et 4.9),
- 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.

<u>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)</u>

A 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.

<u>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)</u>

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 (25e au 75e 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 90e percentile (allongement de l'ECT observé de 74 secondes),
- le 90e 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 événements thromboemboliques veineux 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 $CHADS_2$ 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 à 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 $IC_{95\ \%}$ 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 $CHADS_2$ n'a été observé.

Tableau 17 : Risque relatif et $IC_{95\,\%}$ 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 confirmée 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.

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 (voir rubrique 4.2 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)

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte (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 (voir rubrique 4.2 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 (± 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 (± 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 de la TVP/EP)

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 inexpliqués, 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 inclu 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 (voir rubrique 4.2 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 3ème jour) après la chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque (voir rubrique 4.3).

5.2 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) (voir rubrique 4.2).

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 (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

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

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.

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4). 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 (voir rubrique 4.2).

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 kétoconazole) et d'inducteurs de la P-gp (rifampicine) ont été étudiées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

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).

5.3 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). A 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 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)
- Hypromellose

Encre noire d'impression
- Gomme laque
- Oxyde de fer noir (E172)
- Hydroxide de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette thermoformée et flacon : 3 ans

Après ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les 4 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette thermoformée

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Flacon

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes en carton contenant 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 gélules, un conditionnement multiple contenant 3 boîtes de 60 x 1 gélule (180 gélules) et un conditionnement multiple contenant 2 boîtes de 50 x 1 gélule (100 gélules), sous plaquettes thermoformées en aluminium, pour délivrance à l'unité. Egalement, boîtes en carton contenant 6 plaquettes thermoformées blanches (60 x 1) en aluminium, pour délivrance à l'unité.

Flacon en polypropylène avec bouchon à vis et contenant 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 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.

Suivez les instructions suivantes afin de retirer une gélule du flacon :

- Ouvrez le flacon en poussant et en tournant son bouchon.
- Après avoir retiré la gélule, remettez immédiatement le bouchon sur le flacon et refermez le flacon hermétiquement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/014
EU/1/08/442/015
EU/1/08/442/018

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 mars 2008
Date du dernier renouvellement : 17 janvier 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament http://www.ema.europa.eu/.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pradaxa 150 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule composée d'une coiffe opaque bleu clair et d'un corps opaque de couleur blanche de taille 0, rempli de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R 150 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)

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 (voir rubrique 4.4). Une courte durée de traitement (au moins 3 mois) doit être basée sur les facteurs de risque transitoire (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 vérapamil

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 oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien
- 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 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2.

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 (voir rubrique 4.4).

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 (ClCr < 30 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 deshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients présentant un risque hémorragique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)

Les patients présentant un risque hémorragique accru (voir rubriques 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2) 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 (voir rubrique 4.4) 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 (voir rubrique 4.4).

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 (ClCr < 30 mL/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). 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 (voir rubrique 4.2 de Pradaxa 75 mg).

Populations particulières

Insuffisance rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP)

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr 50-≤ 80 mL/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min), la dose recommandée de Pradaxa est également de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose de Pradaxa à 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, devra être envisagée (voir rubriques 4.4 et 5.2). 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 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

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 (voir rubriques 4.4 et 4.5). 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 (voir rubrique 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 5.2).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.2). Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

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 (voir rubrique 4.5).

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) (voir rubrique 4.5).

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 etexilate 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 *(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 (voir rubriques 5.2 et 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (voir rubrique 4.2)
- 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 ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices oesophagiennes 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 (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5)
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (voir rubrique 4.5)
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (voir rubrique 5.1)

4.4 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, 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 inexpliquée 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) (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).

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 (voir rubrique 4.5).

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 4.2. 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) (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubrique 5.1)

Le tableau 1 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique. Veuillez également vous référer aux contre-indications de la rubrique 4.3.

Tableau 1 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Age ≥ 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, voir rubriques 4.3 et 4.5) <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, voir rubrique 4.5), 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 (voir rubrique 5.1).

Tableau 2 : Tests de la coagulation (valeurs résiduelles) pouvant être associés à un risque accru de saignement

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

Le traitement par Pradaxa doit être arrêté chez les patients développant une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.3).

Peu de données sont disponibles chez les patients pesant moins de 50 kg (voir rubrique 5.2).

En cas d'hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté et l'origine des saignements recherchée (voir rubrique 4.9).

Les médicaments augmentant le risque hémorragique ne doivent pas être conjointement administrés à Pradaxa ou doivent l'être avec prudence (voir rubrique 4.5).

Administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus

L'administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus doit 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 phenytoïne), ce qui doit donc être évité (voir rubriques 4.5 et 5.2).

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 (voir rubrique 5.2). Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans ce cas, un test de coagulation (voir rubriques 4.4 et 5.1) 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 épidural 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 épidural 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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.

Infarctus du myocarde (prévention des AVC/ES liés à la FA)

Dans l'étude de phase III RE-LY (voir rubrique 5.1), 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.

4.5 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 (voir rubrique 4.3) et antiagrégants plaquettaires tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la ticlopidine, le prasugrel, le ticagrelor, le dextran et la sulfinpyrazone (voir rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 4.3).

Les HNF peuvent être administrées à des doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux (voir rubriques 4.3).

Les données recueillies dans l'étude de phase III RE-LY chez des patients présentant une fibrillation atriale (voir rubrique 5.1) 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 (voir rubrique 4.4).

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'ASCτ,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'ASCτ,ss et de C_{max},ss du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (voir rubrique 4.4) (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) (voir rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 4.4).

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.

<u>Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran</u>

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.

<u>Interactions avec des transporteurs</u>

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, le kétoconazole, 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 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants sont contre-indiqués : le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone (voir rubrique 4.3). 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Kétoconazole : Le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ 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 kétoconazole, une fois par jour. Le kétoconazole n'a pas eu d'incidence sur le temps d'obtention du pic, la demi-vie terminale et le temps moyen de résidence (voir rubrique 4.4). Le traitement concomitant avec du kétoconazole administré par voie systémique est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Dronédarone : lorsque le dabigatran etexilate et la dronédarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ 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'$ASC_{0-\infty}$ 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le dabigatran etexilate est associé à l'amiodarone, en particulier en cas d'apparition de saignements, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Quinidine : La quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1000 mg. Le dabigatran etexilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3ème jour avec ou sans quinidine. L'$ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran étaient augmentées en moyenne respectivement de 53 % et 56 % avec l'utilisation concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4). 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 %).

Chez les patients 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 (voir rubrique 4.2).

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 (voir rubrique 4.4).

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'ASCτ,ss et de Cmax,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'ASCτ,ss et de Cmax,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'ASCτ,ss et de Cmax,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 kétoconazole est attendu. L'administration concomitante du dabigatran avec l'itraconazole et la ciclosporine est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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 phénytoine) devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran et doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Rifampicine : Un pré-traitement de rifampicine, inducteur puissant, à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué le pic total de dabigatran et l'exposition totale respectivement de 65,5 et 67 %. Au 7ème jour d'arrêt du traitement par la rifampicine, l'effet inducteur était diminué entraînant une exposition au dabigatran proche de la valeur standard. Aucune augmentation supplémentaire de la biodisponibilité n'a été observée après 7 jours de plus.

Autres médicaments ayant une incidence sur la P-gp

Les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase ont une incidence sur la P-gp (soit comme inhibiteur ou comme inducteur). Ils n'ont pas été étudiés et ne sont par conséquent pas recommandés en traitement concomitant avec Pradaxa.

Substrats de la P-gp

Digoxine : Dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de digoxine, aucun changement concernant l'exposition à la digoxine, et aucune modification cliniquement significative concernant l'exposition au dabigatran n'ont été observés.

Traitement concomitant 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.

4.6 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 (voir rubrique 5.3). 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. A 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 a été observée 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).

4.7 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.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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 TVP/EP, RE-SONATE. Tous les patients ont reçu des doses de dabigatran etexilate de 150 mg deux fois par jour.

Au total, 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 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.

Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois 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 et 8 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 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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 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

	Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale	Traitement et prévention de la TVP/EP
Système classe organe/terme préférentiel		
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	Fréquent	Peu fréquent
Diminution de l'hémoglobinémie	Peu fréquent	Fréquence indeterminée
Thrombopénie	Peu fréquent	Rare
Diminution de l'hématocrite	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent	Peu fréquent
Rash	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare	Rare
Angio-œdème	Rare	Rare
Urticaire	Rare	Rare
Bronchospasme	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		
Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent	Rare
Affections vasculaires		
Hématome	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Epistaxis	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales		
Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent	Fréquent
Douleurs abdominales	Fréquent	Peu fréquent
Diarrhée	Fréquent	Peu fréquent
Dyspepsie	Fréquent	Fréquent
Nausée	Fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent	Fréquent

Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'oesophage	Peu fréquent	Peu fréquent
Gastro-oesophagite	Peu fréquent	Peu fréquent
Reflux gastro-oesophagien	Peu fréquent	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphagie	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires		
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Rare	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Hémorragie cutanée	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Hémarthrose	Rare	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Hémorragie du tractus uro-génital, incluant l'hématurie	Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Hémorragie au site d'injection	Rare	Rare
Hémorragie au site d'un cathéter	Rare	Rare
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Hémorragie traumatique	Rare	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Rare	Rare

Saignement

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)

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

Tableau 5 : 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 majoré d'hémorragies majeures lorsqu'ils sont traités par un anticoagulant, le risque accru 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 6 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 6 : 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 évènements 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 évènements hémorragiques survenus au cours du traitement par le dabigatran etexilate. Tous les évènements 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 7 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 7 : 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 8 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 8 : Evénements hémorragiques survenus au cours de l'étude 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 RE-LY, 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 (voir rubrique 5.1).

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)

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 (voir rubrique 4.4).

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 (± 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 (± 10 %) mg/kg de poids corporel de dabigatran etexilate. Deux patients (22,1 %) ont présenté des effets indésirables non graves (reflux gastro-œsophagien / 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 – voir Annexe V.

4.9 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1). 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 (voir rubrique 5.1).

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 excrété 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 (voir la rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 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) 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.

A 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.

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 (25e au 75e 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 90e percentile (allongement de l'ECT observé de 74 secondes),
- le 90e 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.

<u>Efficacité et sécurité clinique (</u>prévention des AVC/ES liés à la FA)

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 $CHADS_2$ moyen de 2,1. Cette population de patients comprenait 64 % d'hommes, 70 % de caucasiens et 16 % d'asiatiques. Pour les patients randomisés dans le groupe warfarine, le pourcentage moyen du temps de l'étude durant lequel l'INR s'est trouvé dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) était de 64,4 % (médiane 67 %).

L'étude RE-LY a permis de démontrer que le dabigatran etexilate, à une dose de 110 mg deux fois par jour, est non inférieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les sujets souffrant de fibrillation atriale et est associé à un risque réduit d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie de tout type et d'hémorragie majeure. La dose de 150 mg deux fois par jour réduit significativement le risque d'AVC ischémique et hémorragique, de décès d'origine vasculaire, d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie de tout type par rapport à la warfarine. Les taux d'hémorragie majeure à cette dose ont été comparables à ceux observés avec la warfarine. Les taux d'infarctus du myocarde ont été

légèrement augmentés avec le dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine (risques relatifs respectifs de 1,29 ; p=0,0929 et de 1,27 ; p=0,1240). En améliorant le contrôle de l'INR, le bénéfice observé du dabigatran par rapport à la warfarine diminue.

Les tableaux 9 à 11 présentent le détail des principaux résultats de l'étude dans la population générale :

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

	Dabigatran etexilate 110 mg 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 10 : Analyse de la survenue du premier événement, AVC ischémique ou hémorragique au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg 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 11 : Analyse de la mortalité toutes causes et de la mortalité d'origine cardiovasculaire au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg 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 12 et 13 présentent les résultats du critère principal d'efficacité et de sécurité dans les sous-populations.

Pour le critère principal, AVC et ES, aucun sous-groupe (c'est-à-dire en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de la fonction rénale, de l'origine ethnique, etc) n'a été identifié comme ayant un risque relatif par rapport à la warfarine différent.

Tableau 12 : Risque relatif et IC 95 % 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 $CHADS_2$ n'a été observé.

Tableau 13 : Risque relatif et IC 95 % 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 confirmée 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.

Population pédiatrique (prévention des AVC/ES liés à la FA)

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 (voir rubrique 4.2 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)

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte (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 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 14 : 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 liée 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 (voir rubrique 4.2 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 (± 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 (± 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 de la TVP/EP)

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 15 : 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 inexpliqués, 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 inclu 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 le 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 16 : 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 (voir rubrique 4.2 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 3ème jour) après la chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque (voir rubrique 4.3).

5.2 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) (voir rubrique 4.2).

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 17, 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 (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Tableau 17 : 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

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.

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 entre ≥ 50 kg et < 100 kg et aucune différence évidente n'a été détectée chez ceux-ci (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données cliniques sont limitées chez les patients pesant ≤ 50 kg.

Sexe

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 (voir rubrique 4.2).

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 kétoconazole) et d'inducteurs de la P-gp (rifampicine) ont été étudiées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

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).

5.3 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). A 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 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)
- Hypromellose

Encre noire d'impression
- Gomme laque
- Oxyde de fer noir (E172)
- Hydroxide de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette thermoformée et flacon : 3 ans

Après ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les 4 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette thermoformée

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Flacon

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes en carton contenant 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 gélules, un conditionnement multiple contenant 3 boîtes de 60 x 1 gélule (180 gélules) et un conditionnement multiple contenant 2 boîtes de 50 x 1 gélule (100 gélules), sous plaquettes thermoformées en aluminium, pour délivrance à l'unité. Egalement, boîtes en carton contenant 6 plaquettes thermoformées blanches (60 x 1) en aluminium, pour délivrance à l'unité.

Flacon en polypropylène avec bouchon à vis et contenant 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 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.

Suivez les instructions suivantes afin de retirer une gélule du flacon :

- Ouvrez le flacon en poussant et en tournant son bouchon.
- Après avoir retiré la gélule, remettez immédiatement le bouchon sur le flacon et refermez le flacon hermétiquement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 mars 2008
Date du dernier renouvellement : 17 janvier 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)
Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion de risque (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :
- A la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'AMM doit fournir un matériel d'éducation pour chacune des indications thérapeutiques, destiné à tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser Pradaxa. L'objectif de ce matériel d'éducation est de sensibiliser au risque potentiel de saignement au cours du traitement par Pradaxa, et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque.

Le titulaire de l'AMM doit valider avec l'autorité nationale compétente le contenu et le format de ce matériel d'éducation avant sa distribution, ainsi qu'un plan de communication. Ce matériel d'éducation doit être disponible pour toutes les indications en vue de sa distribution avant le lancement, dans l'état membre.

Le matériel d'éducation à destination des médecins doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le guide de prescription
- Les Cartes de Surveillance du Patient

Le guide de prescription doit contenir les messages clés de tolérance suivants :

- Description des populations potentiellement à haut risque de saignement
- Information sur les médicaments contre-indiqués ou nécessitant des précautions d'emploi en raison d'un risque accru de saignement et/ou d'une augmentation de l'exposition au dabigatran
- Contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant
- Recommandations de ne pas utiliser Pradaxa chez des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques
- Recommandations pour l'estimation de la fonction rénale
- Recommandations pour la diminution des doses chez les populations à risque
- Prise en charge des surdosages
- Utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation
- Que tous les patients doivent recevoir une Carte de Surveillance du Patient et être averti:
  - Des signes et symptômes de saignements et du moment auquel consulter un professionnel de santé
  - De l'importance de l'observance au traitement
  - De la nécessité de garder avec soi en permanence la Carte de Surveillance du Patient
  - De la nécessité d'informer les professionnels de santé sur les médicaments qu'ils prennent
  - De la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par Pradaxa avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif
- Modalités d'utilisation de Pradaxa

Le titulaire de l'AMM doit aussi fournir une carte de surveillance du patient, dont le contenu est inclus dans l'Annexe III, dans chaque boîte de médicament.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION

Non applicable.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE POUR PLAQUETTE THERMOFORMEE DE GÉLULES À 75 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 75 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

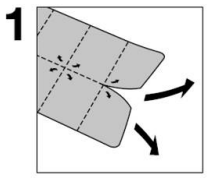
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

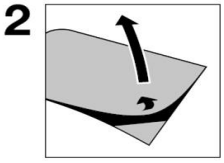
10 x 1 gélule
30 x 1 gélule
60 x 1 gélule

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/001 10 x 1 gélules
EU/1/08/442/002 30 x 1 gélules
EU/1/08/442/003 60 x 1 gélules
EU/1/08/442/017 60 x 1 gélules

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 75 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE POUR PLAQUETTE THERMOFORMEE DE GÉLULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

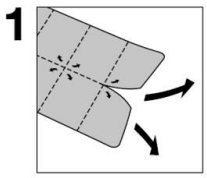
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

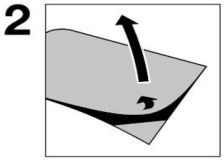
10 x 1 gélule
30 x 1 gélule
60 x 1 gélule

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/005 10 x 1 gélules
EU/1/08/442/006 30 x 1 gélules
EU/1/08/442/007 60 x 1 gélules
EU/1/08/442/018 60 x 1 gélules

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 180 (3 BOÎTES DE 60 GELULES) - SANS LA BLUE BOX - GÉLULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

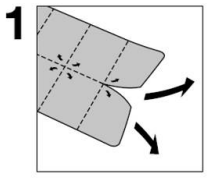
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

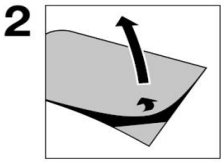
60 x 1 gélules. Une boîte d'un conditionnement multiple ne peut être vendue séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/014

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

FARDELAGE TRANSPARENT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 180 (3 BOÎTES DE 60 GÉLULES) - INCLUANT LA BLUE BOX - GÉLULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 180 (3 boîtes de 60 x1) gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/014

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 100 (2 BOÎTES DE 50 GELULES) - SANS LA BLUE BOX - GÉLULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

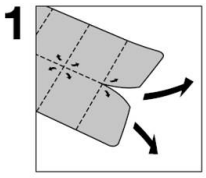
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

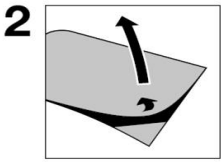
50 x 1 gélules. Une boîte d'un conditionnement multiple ne peut être vendue séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/015

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

FARDELAGE TRANSPARENT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 100 (2 BOÎTES DE 50 GÉLULES) - INCLUANT LA BLUE BOX - GÉLULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 100 (2 boîtes de 50 x 1) gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/015

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE POUR PLAQUETTE THERMOFORMEE DE GÉLULES À 150 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

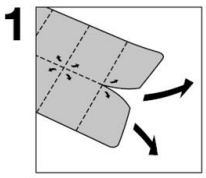
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

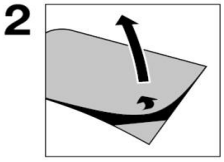
10 x 1 gélule
30 x 1 gélule
60 x 1 gélule

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/009 10 x 1 gélules
EU/1/08/442/010 30 x 1 gélules
EU/1/08/442/011 60 x 1 gélules
EU/1/08/442/019 60 x 1 gélules

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 180 (3 BOÎTES DE 60 GELULES) - SANS LA BLUE BOX - GÉLULES À 150 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

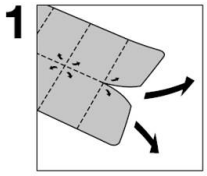
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

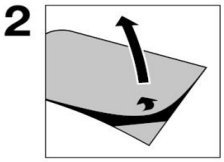
60 x 1 gélules. Une boîte d'un conditionnement multiple ne peut être vendue séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/012

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

FARDELAGE TRANSPARENT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 180 (3 BOÎTES DE 60 GÉLULES) - INCLUANT LA BLUE BOX - GÉLULES À 150 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 180 (3 boîtes de 60 x 1) gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/012

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 100 (2 BOÎTES DE 50 GELULES) - SANS LA BLUE BOX - GÉLULES À 150 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

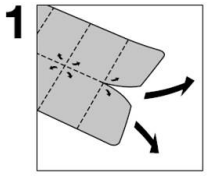
3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

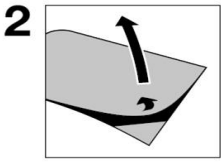
50 x 1 gélules. Une boîte d'un conditionnement multiple ne peut être vendue séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/016

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

FARDELAGE TRANSPARENT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 100 (2 BOÎTES DE 50 GÉLULES) - INCLUANT LA BLUE BOX - GÉLULES À 150 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 100 (2 boîtes de 50 x 1) gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/016

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE THERMOFORMEE DE GELULES À 75 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Tirer

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES BLANCHES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE THERMOFORMEE DE GELULES À 75 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Tirer

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE THERMOFORMEE DE GELULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Tirer

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES BLANCHES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE THERMOFORMEE DE GELULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Tirer

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE THERMOFORMEE DE GELULES À 150 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Tirer

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES BLANCHES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE THERMOFORMEE DE GELULES À 150 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Tirer

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON DE GÉLULES À 75 MG

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 75 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
A utiliser dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 75 mg (uniquement applicable à la boîte et non à l'étiquette du flacon)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON DE GÉLULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
A utiliser dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/008

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg (uniquement applicable à la boîte et non à l'étiquette du flacon)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON DE GÉLULES À 150 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
La carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
A utiliser dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/442/013

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg (uniquement applicable à la boîte et non à l'étiquette du flacon)

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Pradaxa 75 mg gélules
dabigatran etexilate

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Pradaxa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pradaxa
3. Comment prendre Pradaxa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pradaxa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pradaxa et dans quel cas est-il utilisé ?

Pradaxa est un médicament qui contient le dabigatran etexilate comme substance active. Il agit en bloquant une substance présente dans l'organisme qui intervient dans la formation des caillots sanguins.

Pradaxa est utilisé dans la prévention de la formation de caillots sanguins dans les veines suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pradaxa ?

Ne prenez jamais Pradaxa

- si vous êtes allergique au dabigatran étexilate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une réduction sévère du fonctionnement de vos reins.
- si vous présentez un saignement excessif.
- si vous avez une maladie qui augmente le risque de saignement grave.
- si vous avez tendance à saigner facilement du fait d'une cause héréditaire, de la prise d'un autre médicament, ou de cause inconnue.
- si le fonctionnement de votre foie est sévèrement diminué ou si vous avez une maladie du foie potentiellement mortelle.
- si vous prenez du kétoconazole par voie orale ou de l'itraconazole, médicaments destinés à traiter les infections dues aux champignons.
- si vous prenez de la ciclosporine, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si vous prenez de la dronédarone, un médicament destiné à prévenir la récurrence de votre problème de battements irréguliers du cœur.
- si vous prenez des médicaments destinés à empêcher la formation de caillots sanguins (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban ou héparine), sauf en cas de changement de

traitement anticoagulant ou si vous avez une voie veineuse ou artérielle par laquelle vous prenez de l'héparine pour la garder ouverte.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Pradaxa. Vous pouvez également avoir à contacter votre médecin pendant votre traitement par Pradaxa si vous ressentez des symptômes ou si vous devez subir un acte chirurgical. Prévenez votre médecin en cas d'affection médicale, en particulier si vous avez ou avez eu l'une des maladies suivantes :

- si vous avez une maladie du foie qui donne des anomalies en cas d'analyse du sang, la prise de Pradaxa n'est pas recommandée.

- si vous présentez un risque accru de saignement, comme cela pourrait être le cas dans les situations suivantes :
  - si vous avez récemment saigné.
  - si vous avez eu une biopsie (prélèvement de tissu) au cours des 30 derniers jours.
  - si vous avez été victime d'un accident grave (par exemple fracture osseuse, traumatisme crânien ou toute atteinte nécessitant un traitement chirurgical).
  - si vous souffrez d'une inflammation de l'œsophage ou de l'estomac.
  - si vous avez des problèmes de reflux du suc gastrique dans l'œsophage.
  - si vous recevez actuellement des médicaments pouvant augmenter le risque de saignement tels que l'aspirine (acide acétylsalicylique), le clopidogrel, le ticagrelor.
  - si vous prenez actuellement des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofenac, l'ibuprofène, le piroxicam.
  - si vous avez une infection au niveau du cœur (endocardite bactérienne).
  - si vous savez que vous avez une fonction rénale altérée, ou si vous souffrez de déshydratation (symptômes tels qu'une sensation de soif et des urines en quantité réduite et plus foncées (concentrées)).
  - si vous avez plus de 75 ans.
  - si vous pesez 50 kg ou moins.

- si vous avez eu une crise cardiaque ou si on vous a diagnostiqué une maladie qui augmente le risque d'avoir une crise cardiaque.

- si vous devez subir une intervention chirurgicale programmée. Le traitement par Pradaxa devra être provisoirement interrompu en raison d'un risque augmenté de saignement au cours de l'opération et peu après celle-ci. Pradaxa doit être arrêté si possible au moins 24 heures avant une opération. Chez les patients présentant un risque de saignement plus important, votre médecin pourra décider d'interrompre le traitement plus tôt.

- si vous devez subir une intervention chirurgicale non programmée. L'intervention doit, si possible, être retardée d'au moins 12 heures après la dernière prise du médicament. Si l'intervention ne peut pas être retardée, il se peut que le risque de saignement soit augmenté. Votre médecin évaluera ce risque par rapport à l'urgence de l'intervention.

- si vous avez un tube (cathéter) inséré dans le dos.
  Un tube (cathéter) peut être inséré dans votre dos, par exemple pour une anesthésie ou le soulagement de douleurs pendant ou après une opération chirurgicale. Si vous prenez Pradaxa après le retrait d'un cathéter, votre médecin vous examinera régulièrement.

- si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête, appelez immédiatement un médecin. Il peut avoir besoin de vous ausculter, car vous pouvez présenter un risque de saignement accru.

Enfants et adolescents

Pradaxa ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Pradaxa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Par exemple :

- Médicaments pour diminuer la formation de caillots sanguins (ex : warfarine, phenprocoumone, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban)
- Médicaments anti-inflammatoires et anti-douleur (ex : aspirine)
- Millepertuis, un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression
- Médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Rifampicine ou clarithromycine, deux antibiotiques
- Médicaments utilisés pour les battements anormaux du cœur (ex : amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil)
  Si vous prenez des médicaments contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 150 mg une fois par jour sous forme de 2 gélules de 75 mg, car votre risque de saignement peut être augmenté. Pradaxa et ces médicaments doivent être pris en même temps.
  Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil et que votre fonction rénale est diminuée de plus de moitié, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 75 mg car votre risque de saignement peut être augmenté.
- Médicaments utilisés pour les infections dues aux champignons (ex : kétoconazole, itraconazole, posaconazole), excepté ceux appliqués sur la peau
- Médicaments destinés à prévenir les rejets d'organes après une transplantation (ex : tacrolimus, ciclosporine)
- Médicaments antiviraux pour le SIDA (ex : ritonavir)
- Médicaments pour traiter l'épilepsie (ex : carbamazépine, phénytoïne)

Grossesse et allaitement

Les effets de Pradaxa sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Ne prenez pas Pradaxa si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous a dit que vous pouviez le prendre sans risque. Si vous êtes une femme en âge de procréer, évitez de débuter une grossesse pendant votre traitement par Pradaxa.

Vous ne devez pas allaiter lors du traitement par Pradaxa.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pradaxa n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre Pradaxa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de 220 mg par jour, en une fois sous forme de 2 gélules de 110 mg.

Si votre fonction rénale est diminuée de plus de moitié ou si vous avez 75 ans ou plus, la dose recommandée est de 150 mg une fois par jour sous forme de 2 gélules de 75 mg.

Si vous prenez des médicaments contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil, la posologie recommandée est de 150 mg une fois par jour sous forme de 2 gélules de 75 mg.

Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil et que votre fonction rénale est diminuée de plus de moitié, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 75 mg car votre risque de saignement peut être augmenté.

Après chirurgie pour prothèse de genou

Vous devez commencer le traitement avec une seule gélule de Pradaxa, 1 à 4 heures après la fin de l'opération chirurgicale. Le traitement est ensuite de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 10 jours.

Après chirurgie pour prothèse de hanche

Vous devez commencer le traitement avec une seule gélule de Pradaxa, 1 à 4 heures après la fin de l'opération chirurgicale. Le traitement est ensuite de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 28 à 35 jours.

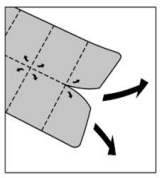
Pour les deux types de chirurgie, vous ne devez pas commencer le traitement tant qu'il existe un saignement au niveau de la plaie chirurgicale. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'opération, il doit être de 2 gélules une fois par jour, dès le début.

Pradaxa peut être pris avec ou sans aliments. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour assurer la libération de leur contenu dans l'estomac. N'écrasez pas, ne mâchez pas et ne videz pas les granules contenus dans les gélules car cela peut augmenter le risque de saignement.

Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors de la plaquette, veuillez suivre les instructions suivantes

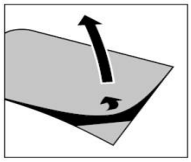
Les schémas ci-dessous expliquent comment sortir les gélules de Pradaxa hors de la plaquette

1



Découpez une unité de prise de la plaquette thermoformée en suivant la ligne de pré-découpage

2



Enlevez le revêtement aluminium et sortez la gélule.

- Ne poussez pas les gélules à travers la plaquette aluminium.
- N'enlevez le revêtement aluminium que lorsqu'une gélule doit être prise.

Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors du flacon, veuillez suivre les instructions suivantes

- Ouvrez le flacon en poussant et en tournant son bouchon.

- Après avoir retiré une gélule, remettez le bouchon sur le flacon et refermez le flacon hermétiquement dès que vous avez pris la gélule.

Changement de traitement anticoagulant

- *Passage d'un traitement par Pradaxa à un anticoagulant par voie injectable :*
  Ne pas débuter un traitement par un anticoagulant par voie injectable (par exemple héparine) dans les 24 heures suivant la dernière prise de Pradaxa.

- *Passage d'un traitement anticoagulant par voie injectable à Pradaxa :*
  Commencer la prise de Pradaxa entre 0 et 2 heures avant le moment où l'injection suivante aurait dû avoir lieu.

Si vous avez pris plus de Pradaxa que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Pradaxa que recommandé, le risque de saignement est augmenté. Votre médecin peut prescrire une analyse de sang afin de déterminer le risque de saignement.
Informez votre médecin immédiatement si vous avez pris une dose de Pradaxa plus élevée que celle prescrite. En cas de saignement, un traitement chirurgical ou des transfusions sanguines peuvent être nécessaires.

Si vous oubliez de prendre Pradaxa

Prenez la dose quotidienne habituelle à la même heure le lendemain.
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Pradaxa

Prenez Pradaxa exactement comme il vous a été prescrit. N'arrêtez pas de prendre Pradaxa sans consulter tout d'abord votre médecin. L'arrêt de Pradaxa peut augmenter le risque de formation d'un caillot sanguin chez les patients traités suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Pradaxa agit sur la formation des caillots sanguins, la plupart de ses effets indésirables sont donc dus à cette action (par exemple ecchymose (« bleu ») ou saignement). Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir sont les saignements majeurs ou sévères qui, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. Dans certains cas, ces saignements ne sont pas visibles.

Si vous avez n'importe quel type de saignement qui ne s'arrête pas spontanément ou si vous avez des signes de saignement important (faiblesse inhabituelle, fatigue, pâleur, étourdissement, maux de tête, gonflement inexpliqué), consultez votre médecin immédiatement.
Votre médecin pourra décider de vous garder sous surveillance étroite ou de changer votre traitement.

Prévenez votre médecin immédiatement si vous avez une réaction allergique sévère se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont regroupés par probabilité de survenue.

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :
- Diminution du taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Anomalies des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :
- Les saignements peuvent survenir au niveau du nez, dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du pénis/vagin ou du système urinaire (y compris du sang dans les urines qui colore les urines en rose ou rouge), au niveau d'hémorroïdes, dans le rectum, sous la peau, dans une articulation, provenir d'une blessure ou survenir après une opération
- Formation d'un hématome ou contusion (« bleu ») survenant après une opération
- Détection de sang dans les selles par un examen de laboratoire
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Diminution de la proportion des globules rouges dans le sang
- Réaction allergique
- Vomissements
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Sensation de malaise/nausée
- Suintement d'une petite quantité de liquide par l'incision faite au cours de l'intervention chirurgicale
- Sécrétion de la plaie (liquide suintant de la plaie chirurgicale)

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :
- Saignement
- Les saignements peuvent survenir dans le cerveau, au niveau d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Écoulement sanglant au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Toux sanglante ou crachat coloré de sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang après une opération
- Réaction allergique sévère se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique sévère se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Eruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des bosses rouge foncé qui démangent
- Brusque changement de la couleur et de l'apparence de la peau
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Maux de ventre ou d'estomac
- Indigestion
- Difficultés à avaler
- Fluide s'écoulant d'une plaie
- Fluide s'écoulant d'une plaie après une opération

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pradaxa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette ou le flacon après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Plaquette thermoformée : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Ne mettez pas les gélules dans une boîte ou un pilulier sans que les gélules soient conservées dans leur emballage d'origine.

Flacon : Le médicament doit être utilisé dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon. Conserver le flacon soigneusement fermé. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Ne mettez pas les gélules dans une boîte ou un pilulier.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Pradaxa

- La substance active est le dabigatran, sous forme de 75 mg de dabigatran etexilate (mésilate).
- Les autres composants sont : acide tartrique, gomme arabique, hypromellose, diméticone 350, talc et hydroxypropylcellulose.
- L'enveloppe de la gélule contient : carraghénanes, chlorure de potassium, dioxyde de titane et hypromellose.
- L'encre noire d'impression contient : gomme laque, oxyde de fer noir et hydroxyde de potassium.

Qu'est ce que Pradaxa et contenu de l'emballage extérieur

Pradaxa 75 mg se présente sous forme de gélules avec une coiffe opaque de couleur blanche et un corps opaque de couleur blanche. Le logo de Boehringer Ingelheim est imprimé sur la coiffe de la gélule et la mention « R75 » sur son corps.

Pradaxa est disponible en boîtes contenant 10 x 1, 30 x 1 ou 60 x 1 gélule sous plaquettes thermoformées en aluminium, pour délivrance à l'unité. Pradaxa à est également disponible en boîtes contenant 60 x 1 gélule sous plaquettes thermoformées blanches en aluminium, pour délivrance à l'unité.

Les gélules de Pradaxa à 75 mg sont également disponibles en flacons de polypropylène (plastique) contenant 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Fabricant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

et

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland
Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska
Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : http://www.ema.europa.eu/.

Notice : Information de l'utilisateur

Pradaxa 110 mg gélules
dabigatran etexilate

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Pradaxa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pradaxa
3. Comment prendre Pradaxa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pradaxa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pradaxa et dans quel cas est-il utilisé ?

Pradaxa est un médicament qui contient le dabigatran etexilate comme substance active. Il agit en bloquant une substance présente dans l'organisme qui intervient dans la formation des caillots sanguins.

Pradaxa est utilisé dans la prévention de la formation de caillots sanguins dans les veines suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche chez l'adulte.

Pradaxa est un médicament utilisé pour réduire le risque d'obstruction des vaisseaux du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins chez les patients adultes atteints de battements anormaux du coeur (fibrillation atriale) avec des facteurs de risque. Pradaxa est un fluidifiant sanguin qui diminue le risque de formation de caillots sanguins.

Pradaxa est un médicament utilisé pour traiter les caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons, et pour prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pradaxa ?

Ne prenez jamais Pradaxa

- si vous êtes allergique au dabigatran étexilate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une réduction sévère du fonctionnement de vos reins.
- si vous présentez un saignement excessif.
- si vous avez une maladie qui augmente le risque de saignement grave.
- si vous avez tendance à saigner facilement du fait d'une cause héréditaire, de la prise d'un autre médicament, ou de cause inconnue.

- si le fonctionnement de votre foie est sévèrement diminué ou si vous avez une maladie du foie potentiellement mortelle.
- si vous prenez du kétoconazole par voie orale ou de l'itraconazole, médicaments destinés à traiter les infections dues aux champignons.
- si vous prenez de la ciclosporine, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si vous prenez de la dronédarone, un médicament destiné à prévenir la récurrence de votre problème de battements irréguliers du cœur.
- si vous prenez des médicaments destinés à empêcher la formation de caillots sanguins (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban ou héparine), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie veineuse ou artérielle par laquelle vous prenez de l'héparine pour la garder ouverte.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Pradaxa. Vous pouvez également avoir à contacter votre médecin pendant votre traitement par Pradaxa si vous ressentez des symptômes ou si vous devez subir un acte chirurgical. Prévenez votre médecin en cas d'affection médicale, en particulier si vous avez ou avez eu l'une des maladies suivantes :

- si vous avez une maladie du foie qui donne des anomalies en cas d'analyse du sang, la prise de Pradaxa n'est pas recommandée.

- si vous présentez un risque accru de saignement, comme cela pourrait être le cas dans les situations suivantes :
  - si vous avez récemment saigné.
  - si vous avez eu une biopsie (prélèvement de tissu) au cours des 30 derniers jours.
  - si vous avez été victime d'un accident grave (par exemple fracture osseuse, traumatisme crânien ou toute atteinte nécessitant un traitement chirurgical).
  - si vous souffrez d'une inflammation de l'œsophage ou de l'estomac.
  - si vous avez des problèmes de reflux du suc gastrique dans l'œsophage.
  - si vous recevez actuellement des médicaments pouvant augmenter le risque de saignement tels que l'aspirine (acide acétylsalicylique), le clopidogrel, le ticagrelor.
  - si vous prenez actuellement des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofenac, l'ibuprofène, le piroxicam.
  - si vous avez une infection au niveau du cœur (endocardite bactérienne).
  - si vous savez que vous avez une fonction rénale altérée, ou si vous souffrez de déshydratation (symptômes tels qu'une sensation de soif et des urines en quantité réduite et plus foncées (concentrées)).
  - si vous avez plus de 75 ans.
  - si vous pesez 50 kg ou moins.

- si vous avez eu une crise cardiaque ou si on vous a diagnostiqué une maladie qui augmente le risque d'avoir une crise cardiaque.

- si vous devez subir une intervention chirurgicale programmée. Le traitement par Pradaxa devra être provisoirement interrompu en raison d'un risque augmenté de saignement au cours de l'opération et peu après celle-ci. Pradaxa, si possible, doit être arrêté au moins 24 heures avant une opération. Chez les patients présentant un risque de saignement plus important, votre médecin pourra décider d'interrompre le traitement plus tôt.

- si vous devez subir une intervention chirurgicale non programmée. L'intervention doit si possible être retardée d'au moins 12 heures après la dernière prise du médicament. Si l'intervention ne peut pas être retardée, il se peut que le risque de saignement soit augmenté. Votre médecin évaluera ce risque par rapport à l'urgence de l'intervention.

- si vous avez un tube (cathéter) inséré dans le dos.
  Un tube (cathéter) peut être inséré dans votre dos, par exemple pour une anesthésie ou le soulagement de douleurs pendant ou après une opération chirurgicale. Si vous prenez Pradaxa après le retrait d'un cathéter, votre médecin vous examinera régulièrement.

- si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête, appelez immédiatement un médecin. Il peut avoir besoin de vous ausculter, car vous pouvez présenter un risque de saignement accru.

Enfants et adolescents

Pradaxa ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Pradaxa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Par exemple :

- Médicaments pour diminuer la formation de caillots sanguins (ex : warfarine, phenprocoumone, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban)
- Médicaments anti-inflammatoires et anti-douleur (ex : aspirine)
- Millepertuis, un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression
- Médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Rifampicine ou clarithromycine, deux antibiotiques
- Médicaments utilisés pour les battements anormaux du cœur (ex : amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil)

  <u>Prévention de la formation de caillots sanguins suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche</u>
  Si vous prenez des médicaments contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 150 mg une fois par jour sous forme de 2 gélules de 75 mg, car votre risque de saignement peut être augmenté. Pradaxa et ces médicaments doivent être pris en même temps.
  Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil et que votre fonction rénale est diminuée de plus de moitié, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 75 mg car votre risque de saignement peut être augmenté.

  <u>Prévention de l'obstruction des vaisseaux du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins suite à des battements anormaux du coeur et traitement des caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons, incluant la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons</u>

  Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 220 mg sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour, car votre risque de saignement peut être augmenté. Pradaxa et les médicaments contenant du vérapamil doivent être pris en même temps.

- Médicaments utilisés pour les infections dues aux champignons (ex : kétoconazole, itraconazole, posaconazole), excepté ceux appliqués sur la peau
- Médicaments destinés à prévenir les rejets d'organes après une transplantation (ex : tacrolimus, ciclosporine)
- Médicaments antiviraux pour le SIDA (ex : ritonavir)
- Médicaments pour traiter l'épilepsie (ex : carbamazépine, phénytoïne)

Grossesse et allaitement

Les effets de Pradaxa sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Ne prenez pas Pradaxa si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous a dit que vous pouviez le prendre sans risque. Si vous êtes une femme en âge de procréer, évitez de débuter une grossesse pendant votre traitement par Pradaxa.

Vous ne devez pas allaiter lors du traitement par Pradaxa.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pradaxa n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre Pradaxa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Prenez Pradaxa en respectant les conditions suivantes :

Prévention de la formation de caillots sanguins suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche

La dose recommandée est de 220 mg par jour, en une fois sous forme de 2 gélules de 110 mg.

Si votre fonction rénale est diminuée de plus de moitié ou si vous avez 75 ans ou plus, la dose recommandée est de 150 mg une fois par jour sous forme de 2 gélules de 75 mg.

Si vous prenez des médicaments contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil, la posologie recommandée est de 150 mg une fois par jour sous forme de 2 gélules de 75 mg.

Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil et que votre fonction rénale est diminuée de plus de moitié, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 75 mg car votre risque de saignement peut être augmenté.

Après chirurgie pour prothèse de genou

Vous devez commencer le traitement avec une seule gélule de Pradaxa, 1 à 4 heures après la fin de l'opération chirurgicale. Le traitement est ensuite de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 10 jours.

Après chirurgie pour prothèse de hanche

Vous devez commencer le traitement avec une seule gélule de Pradaxa, 1 à 4 heures après la fin de l'opération chirurgicale. Le traitement est ensuite de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 28 à 35 jours.

Pour les deux types de chirurgie, vous ne devez pas commencer le traitement tant qu'il existe un saignement au niveau de la plaie chirurgicale. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'opération, il doit être de 2 gélules une fois par jour, dès le début.

Prévention de l'obstruction d'un vaisseau du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins se développant à la suite d'une anomalie des battements du coeur et traitement des caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons, incluant la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons.

La dose recommandée est de 300 mg sous forme d'une gélule de 150 mg deux fois par jour.

Si vous avez 80 ans ou plus, la dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour.

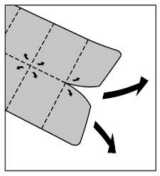
Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 220 mg sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour, car votre risque de saignement peut être plus important.

Si vous présentez un risque de saignement potentiellement plus important, votre médecin pourra décider de prescrire une dose quotidienne de Pradaxa de 220 mg sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour.

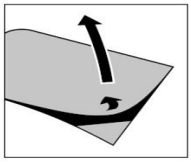
Pradaxa peut être pris avec ou sans aliments. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour assurer la libération de leur contenu dans l'estomac. N'écrasez pas, ne mâchez pas et ne videz pas les granules contenus dans les gélules car cela peut augmenter le risque de saignement.

Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors de la plaquette, veuillez suivre les instructions suivantes

Les schémas ci-dessous expliquent comment sortir les gélules de Pradaxa hors de la plaquette

1 

Découpez une unité de prise de la plaquette thermoformée en suivant la ligne de pré-découpage

2 

Enlevez le revêtement aluminium et sortez la gélule.

- Ne poussez pas les gélules à travers la plaquette aluminium.
- N'enlevez le revêtement aluminium que lorsqu'une gélule doit être prise.

Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors du flacon, veuillez suivre les instructions suivantes

- Ouvrez le flacon en poussant et en tournant son bouchon.
- Après avoir retiré une gélule, remettez le bouchon sur le flacon et refermez le flacon hermétiquement dès que vous avez pris la gélule.

Changement de traitement anticoagulant

- *Passage d'un traitement par Pradaxa à un anticoagulant par voie injectable :*

  Prévention de la formation de caillots sanguins suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche
  Ne pas débuter un traitement par un anticoagulant par voie injectable (par exemple héparine) dans les 24 heures suivant la dernière prise de Pradaxa.

  Prévention de l'obstruction d'un vaisseau du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins se développant à la suite d'une anomalie des battements du cœur et traitement des caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons, incluant la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons.
  Ne pas débuter un traitement par un anticoagulant par voie injectable (par exemple héparine) dans les 12 heures suivant la dernière prise de Pradaxa.

- *Passage d'un traitement anticoagulant par voie injectable à Pradaxa :*
  Commencer la prise de Pradaxa entre 0 et 2 heures avant le moment où l'injection suivante aurait dû avoir lieu.

  Prévention de l'obstruction d'un vaisseau du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins se développant à la suite d'une anomalie des battements du coeur et traitement des caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons, incluant la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons.

- *Passage d'un traitement par Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K, des fluidifiants sanguins (ex : phenprocoumone) :*
  Votre médecin devra faire pratiquer une prise de sang et vous indiquera à quel moment commencer le traitement par antagonistes de la vitamine K.

- *Passage d'un traitement par antagonistes de la vitamine K, des fluidifiants sanguins (ex : phenprocoumone) à Pradaxa :*
  Ne prenez plus le médicament contenant un antagoniste de la vitamine K. Votre médecin devra faire pratiquer une prise de sang et vous indiquera à quel moment prendre Pradaxa.

Si vous avez pris plus de Pradaxa que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Pradaxa que recommandé, le risque de saignement est augmenté. Votre médecin peut prescrire une analyse de sang afin de déterminer le risque de saignement.
Informez votre médecin immédiatement si vous avez pris une dose de Pradaxa plus élevée que celle prescrite. En cas de saignement, un traitement chirurgical ou des transfusions sanguines peuvent être nécessaires.

Si vous oubliez de prendre Pradaxa

Prévention de la formation de caillots sanguins suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche

Prenez la dose quotidienne habituelle à la même heure le lendemain.
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Prévention de l'obstruction d'un vaisseau du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins se développant à la suite d'une anomalie des battements du coeur et traitement des caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons, incluant la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons.

Une dose oubliée peut toujours être prise jusqu'à 6 heures avant la prise de la dose suivante.
Ne prenez pas une dose oubliée s'il reste moins de 6 heures avant la prise de la dose suivante.
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Pradaxa

Prenez Pradaxa exactement comme il vous a été prescrit. N'arrêtez pas de prendre Pradaxa sans consulter tout d'abord votre médecin. L'arrêt de Pradaxa peut augmenter le risque de formation d'un caillot sanguin chez les patients traités suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche, ou augmenter le risque d'obstruction d'un vaisseau du cerveau ou du corps chez les patients atteints de battements anormaux du coeur.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Pradaxa agit sur la formation des caillots sanguins, la plupart de ses effets indésirables sont donc dus à cette action (par exemple ecchymose (« bleu ») ou saignement). Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir sont les saignements majeurs ou sévères qui, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. Dans certains cas, ces saignements ne sont pas visibles.

Si vous avez n'importe quel type de saignement qui ne s'arrête pas spontanément ou si vous avez des signes de saignement important (faiblesse inhabituelle, fatigue, pâleur, étourdissement, maux de tête, gonflement inexpliqué), consultez votre médecin immédiatement.
Votre médecin pourra décider de vous garder sous surveillance étroite ou de changer votre traitement.

Prévenez votre médecin immédiatement si vous avez une réaction allergique sévère se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont regroupés par probabilité de survenue.

Prévention de la formation de caillots sanguins suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :
- Diminution du taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Anomalie des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :
- Les saignements peuvent survenir au niveau du nez, dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du pénis/vagin ou du système urinaire (y compris du sang dans les urines qui colore les urines en rose ou rouge), au niveau d'hémorroïdes, dans le rectum, sous la peau, dans une articulation, provenir d'une blessure ou survenir après une opération
- Formation d'un hématome ou contusion (« bleu ») survenant après une opération
- Détection de sang dans les selles par un examen de laboratoire

- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Diminution de la proportion des globules rouges dans le sang
- Réaction allergique
- Vomissements
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Sensation de malaise/nausée
- Suintement d'une petite quantité de liquide par l'incision faite au cours de l'intervention chirurgicale
- Sécrétion de la plaie (liquide suintant de la plaie chirurgicale)

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :
- Saignement
- Les saignements peuvent survenir dans le cerveau, au niveau d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Écoulement sanglant au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Toux sanglante ou crachat coloré de sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang après une opération
- Réaction allergique sévère se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique sévère se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Eruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des bosses rouge foncé qui démangent
- Brusque changement de la couleur et de l'apparence de la peau
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Maux de ventre ou d'estomac
- Indigestion
- Difficultés à avaler
- Fluide s'écoulant d'une plaie
- Fluide s'écoulant d'une plaie après une opération

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante

<u>Prévention de l'obstruction d'un vaisseau du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins se développant à la suite d'une anomalie des battements du coeur</u>

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :
- Les saignements peuvent survenir au niveau du nez, dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du pénis/vagin ou du système urinaire (y compris du sang dans les urines qui colore les urines en rose ou rouge), ou sous la peau
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Maux de ventre ou d'estomac
- Indigestion
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Sensation de malaise/nausée

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :
- Saignement
- Les saignements peuvent survenir au niveau d'hémorroïdes, dans le rectum ou dans le cerveau
- Formation d'un hématome
- Toux sanglante ou crachat coloré de sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Diminution du taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)

- Réaction allergique
- Brusque changement de la couleur et de l'apparence de la peau
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Vomissements
- Difficultés à avaler
- Anomalie des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :
- Les saignements peuvent survenir dans une articulation, au niveau d'une incision chirurgicale, après une blessure, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Réaction allergique sévère se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique sévère se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Eruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des bosses rouge foncé qui démangent
- Diminution de la proportion des globules rouges dans le sang
- Augmentation des enzymes du foie
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux lié à des problèmes du foie ou du sang

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante

Dans une étude clinique le taux de crises cardiaques avec Pradaxa était en nombre plus élevé qu'avec la warfarine. La fréquence globale était basse.

<u>Traitement des caillots sanguins qui se sont formés dans les veines de vos jambes et de vos poumons, incluant la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et/ou de vos poumons.</u>

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :
- Les saignements peuvent survenir au niveau du nez, dans l'estomac ou l'intestin, dans le rectum, au niveau du pénis/vagin ou du système urinaire (y compris du sang dans les urines qui colore les urines en rose ou rouge), ou sous la peau
- Indigestion

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :
- Saignement
- Les saignements peuvent survenir au niveau d'une articulation ou d'une blessure
- Les saignements peuvent survenir au niveau d'hémorroïdes
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Formation d'un hématome
- Toux sanglante ou crachat coloré de sang
- Réaction allergique
- Brusque changement de la couleur et de l'apparence de la peau
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Sensation de malaise/nausée
- Vomissements
- Maux de ventre ou d'estomac
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Anomalie des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)
- Augmentation des enzymes du foie

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :
- Les saignements peuvent survenir au niveau d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine ou dans le cerveau
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Réaction allergique sévère se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique sévère se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Eruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des boutons rouge foncé qui démangent
- Difficulté à avaler
- Diminution de la proportion des globules rouges dans le sang

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Diminution du taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux lié à des problèmes du foie ou du sang

Dans le programme d'études, le taux de crises cardiaques avec Pradaxa était en nombre plus élevé qu'avec la warfarine. La fréquence globale était basse. Aucun deséquilibre du taux de crises cardiaques n'a été observé entre les patients traités par dabigatran et les patients traités avec un placebo.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pradaxa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette ou le flacon après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Plaquette thermoformée : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Ne mettez pas les gélules dans une boîte ou un pilulier sans que les gélules soient conservées dans leur emballage d'origine.

Flacon : Le médicament doit être utilisé dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon. Conserver le flacon soigneusement fermé. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Ne mettez pas les gélules dans une boîte ou un pilulier.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Pradaxa

- La substance active est le dabigatran, sous forme de 110 mg de dabigatran etexilate (mésilate).

- Les autres composants sont : acide tartrique, gomme arabique, hypromellose, diméticone 350, talc et hydroxypropylcellulose.

- L'enveloppe de la gélule contient : carraghénanes, chlorure de potassium, dioxyde de titane, carmin d'indigo et hypromellose.

- L’encre noire d’impression contient : gomme laque, oxyde de fer noir et hydroxyde de potassium.

Qu’est ce que Pradaxa et contenu de l’emballage extérieur

Pradaxa 110 mg se présente sous forme de gélules avec une coiffe opaque de couleur bleu clair et un corps opaque de couleur bleu clair. Le logo de Boehringer Ingelheim est imprimé sur la coiffe de la gélule et la mention « R110 » sur son corps.

Pradaxa à 110 mg est disponible en boîtes contenant 10 x 1, 30 x 1 ou 60 x 1 gélule, en conditionnement multiple comprenant 3 boîtes de 60 x 1 gélule (180 gélules) ou en conditionnement multiple comprenant 2 boîtes de 50 x 1 gélule (100 gélules) sous plaquettes thermoformées en aluminium, pour délivrance à l’unité. Pradaxa est également disponible en boîtes contenant 60 x 1 gélule sous plaquettes thermoformées blanches en aluminium, pour délivrance à l’unité.

Les gélules de Pradaxa à 110 mg sont également disponibles en flacons de polypropylène (plastique) contenant 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Fabricant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

et

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел : +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel : +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf : +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel : +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ : +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel : +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél : +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel : +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel : +36 1 299 8900

Malta
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel : +44 1344 424 600

Nederland
Boehringer Ingelheim b.v.
Tel : +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf : +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel : +43 1 80 105-0

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel : +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel : +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel : +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel : +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel : +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ : +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel : +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel : +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel : +46 8 721 21 00

United Kingdom
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel : +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : http://www.ema.europa.eu/.

Notice : Information de l'utilisateur

Pradaxa 150 mg gélules
dabigatran etexilate

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Pradaxa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pradaxa
3. Comment prendre Pradaxa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pradaxa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pradaxa et dans quel cas est-il utilisé ?

Pradaxa est un médicament qui contient le dabigatran etexilate comme substance active. Il agit en bloquant une substance présente dans l'organisme qui intervient dans la formation des caillots sanguins.

Pradaxa est un médicament utilisé pour réduire le risque d'obstruction des vaisseaux du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins chez les patients adultes atteints de battements anormaux du coeur (fibrillation atriale) avec des facteurs de risque. Pradaxa est un fluidifiant sanguin qui diminue le risque de formation de caillots sanguins.

Pradaxa est un médicament utilisé pour traiter les caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons, et pour prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pradaxa ?

Ne prenez jamais Pradaxa

- si vous êtes allergique au dabigatran étexilate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une réduction sévère du fonctionnement de vos reins.
- si vous présentez un saignement excessif.
- si vous avez une maladie qui augmente le risque de saignement grave.
- si vous avez tendance à saigner facilement du fait d'une cause héréditaire, de la prise d'un autre médicament, ou de cause inconnue.
- si le fonctionnement de votre foie est sévèrement diminué ou si vous avez une maladie du foie potentiellement mortelle.
- si vous prenez du kétoconazole par voie orale ou de l'itraconazole, médicaments destinés à traiter les infections dues aux champignons.

- si vous prenez de la ciclosporine, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si vous prenez de la dronédarone, un médicament destiné à prévenir la récurrence de votre problème de battements irréguliers du cœur.
- si vous prenez des médicaments destinés à empêcher la formation de caillots sanguins (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban ou héparine), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant ou si vous avez une voie veineuse ou artérielle par laquelle vous prenez de l'héparine pour la garder ouverte.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Pradaxa. Vous pouvez également avoir à contacter votre médecin pendant votre traitement par Pradaxa si vous ressentez des symptômes ou si vous devez subir un acte chirurgical. Prévenez votre médecin en cas d'affection médicale, en particulier si vous avez ou avez eu l'une des maladies suivantes :

- si vous avez une maladie du foie qui donne des anomalies en cas d'analyse du sang, la prise de Pradaxa n'est pas recommandée.

- si vous présentez un risque accru de saignement, comme cela pourrait être le cas dans les situations suivantes :
  - si vous avez récemment saigné.
  - si vous avez eu une biopsie (prélèvement de tissu) au cours des 30 derniers jours.
  - si vous avez été victime d'un accident grave (par exemple fracture osseuse, traumatisme crânien ou toute atteinte nécessitant un traitement chirurgical).
  - si vous souffrez d'une inflammation de l'œsophage ou de l'estomac.
  - si vous avez des problèmes de reflux du suc gastrique dans l'œsophage.
  - si vous recevez actuellement des médicaments pouvant augmenter le risque de saignement tels que l'aspirine (acide acétylsalicylique), le clopidogrel, le ticagrelor.
  - si vous prenez actuellement des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofenac, l'ibuprofène, le piroxicam.
  - si vous avez une infection au niveau du cœur (endocardite bactérienne).
  - si vous savez que vous avez une fonction rénale altérée, ou si vous souffrez de déshydratation (symptômes tels qu'une sensation de soif et des urines en quantité réduite et plus foncées (concentrées)).
  - si vous avez plus de 75 ans.
  - si vous pesez 50 kg ou moins.

- si vous avez eu une crise cardiaque ou si on vous a diagnostiqué une maladie qui augmente le risque d'avoir une crise cardiaque.

- si vous devez subir une intervention chirurgicale programmée. Le traitement par Pradaxa devra être provisoirement interrompu en raison d'un risque augmenté de saignement au cours de l'opération et peu après celle-ci. Pradaxa doit être arrêté, si possible, au moins 24 heures avant une opération. Chez les patients présentant un risque de saignement plus important, votre médecin pourra décider d'interrompre le traitement plus tôt.

- si vous devez subir une intervention chirurgicale non programmée. L'intervention doit si possible être retardée d'au moins 12 heures après la dernière prise du médicament. Si l'intervention ne peut pas être retardée, il se peut que le risque de saignement soit augmenté. Votre médecin évaluera ce risque par rapport à l'urgence de l'intervention.

- si vous avez un tube (cathéter) inséré dans le dos.

Un tube (cathéter) peut être inséré dans votre dos, par exemple pour une anesthésie ou le soulagement de douleurs pendant ou après une opération chirurgicale. Si vous prenez Pradaxa après le retrait d'un cathéter, votre médecin vous examinera régulièrement.

- si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête, appelez immédiatement un médecin. Il peut avoir besoin de vous ausculter, car vous pouvez présenter un risque de saignement accru.

Enfants et adolescents

Pradaxa ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Pradaxa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Par exemple :

- Médicaments pour diminuer la formation de caillots sanguins (ex : warfarine, phenprocoumone, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban)
- Médicaments anti-inflammatoires et anti-douleur (ex : aspirine)
- Millepertuis, un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression
- Médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Rifampicine ou clarithromycine, deux antibiotiques
- Médicaments utilisés pour les battements anormaux du cœur (ex : amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil)

  Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 220 mg sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour, car votre risque de saignement peut être augmenté. Pradaxa et les médicaments contenant du vérapamil doivent être pris en même temps.

- Médicaments utilisés pour les infections dues aux champignons (ex : kétoconazole, itraconazole, posaconazole), excepté ceux appliqués sur la peau
- Médicaments destinés à prévenir les rejets d'organes après une transplantation (ex : tacrolimus, ciclosporine)
- Médicaments antiviraux pour le SIDA (ex : ritonavir)
- Médicaments pour traiter l'épilepsie (ex : carbamazépine, phénytoïne)

Grossesse et allaitement

Les effets de Pradaxa sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Ne prenez pas Pradaxa si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous a dit que vous pouviez le prendre sans risque. Si vous êtes une femme en âge de procréer, évitez de débuter une grossesse pendant votre traitement par Pradaxa.

Vous ne devez pas allaiter lors du traitement par Pradaxa.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pradaxa n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre Pradaxa

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de 300 mg sous forme d'une gélule de 150 mg deux fois par jour.

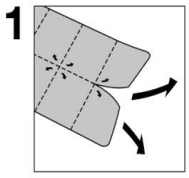
Si vous avez 80 ans ou plus, la dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour.

Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil, vous devez être traité avec une dose réduite de Pradaxa à 220 mg sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour, car votre risque de saignement peut être augmenté.

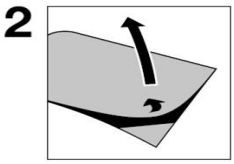
Si vous présentez un risque de saignement potentiellement plus important, votre médecin pourra décider de prescrire une dose quotidienne de Pradaxa de 220 mg sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour.

Pradaxa peut être pris avec ou sans aliments. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour assurer la libération de leur contenu dans l'estomac. N'écrasez pas, ne mâchez pas et ne videz pas les granules contenus dans les gélules car cela peut augmenter le risque de saignement.

Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors de la plaquette, veuillez suivre les instructions suivantes
Les schémas ci-dessous expliquent comment sortir les gélules de Pradaxa hors de la plaquette



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 le revêtement aluminium que lorsqu'une gélule doit être prise.

Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors du flacon, veuillez suivre les instructions suivantes

- Ouvrez le flacon en poussant et en tournant son bouchon.
- Après avoir retiré une gélule, remettez le bouchon sur le flacon et refermez le flacon hermétiquement dès que vous avez pris la gélule.

Changement de traitement anticoagulant

- *Passage d'un traitement par Pradaxa à un anticoagulant par voie injectable :*
  Ne pas débuter un traitement par un anticoagulant par voie injectable (par exemple héparine) dans les 12 heures suivant la dernière prise de Pradaxa.

- *Passage d'un traitement anticoagulant par voie injectable à Pradaxa :*
  Commencer la prise de Pradaxa entre 0 et 2 heures avant le moment où l'injection suivante aurait dû avoir lieu.

- *Passage d'un traitement par Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K, des fluidifiants sanguins (ex : phenprocoumone) :*
  Votre médecin devra faire pratiquer une prise de sang et vous indiquera à quel moment commencer le traitement par antagonistes de la vitamine K.

- *Passage d'un traitement par antagonistes de la vitamine K, des fluidifiants sanguins (ex : phenprocoumone) à Pradaxa :*
  Ne prenez plus le médicament contenant un antagoniste de la vitamine K. Votre médecin devra faire pratiquer une prise de sang et vous indiquera à quel moment prendre Pradaxa.

Si vous avez pris plus de Pradaxa que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Pradaxa que recommandé, le risque de saignement est augmenté. Votre médecin peut prescrire une analyse de sang afin de déterminer le risque de saignement.
Informez votre médecin immédiatement si vous avez pris une dose de Pradaxa plus élevée que celle prescrite. En cas de saignement, un traitement chirurgical ou des transfusions sanguines peuvent être nécessaires.

Si vous oubliez de prendre Pradaxa

Une dose oubliée peut toujours être prise jusqu'à 6 heures avant la prise de la dose suivante.
Ne prenez pas une dose oubliée s'il reste moins de 6 heures avant la prise de la dose suivante.
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Pradaxa

Prenez Pradaxa exactement comme il vous a été prescrit. N'arrêtez pas de prendre Pradaxa sans consulter tout d'abord votre médecin. L'arrêt de Pradaxa peut augmenter le risque d'obstruction d'un vaisseau du cerveau ou du corps chez les patients atteints de battements anormaux du coeur.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Pradaxa agit sur la formation des caillots sanguins, la plupart de ses effets indésirables sont donc dus à cette action (par exemple ecchymose (« bleu ») ou saignement). Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir sont les saignements majeurs ou sévères qui, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. Dans certains cas, ces saignements ne sont pas visibles.

Si vous avez n'importe quel type de saignement qui ne s'arrête pas spontanément ou si vous avez des signes de saignement important (faiblesse inhabituelle, fatigue, pâleur, étourdissement, maux de tête, gonflement inexpliqué), consultez votre médecin immédiatement.
Votre médecin pourra décider de vous garder sous surveillance étroite ou de changer votre traitement.

Prévenez votre médecin immédiatement si vous avez une réaction allergique sévère se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont regroupés par probabilité de survenue.

Prévention de l'obstruction d'un vaisseau du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins se développant à la suite d'une anomalie des battements du cœur

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :
- Les saignements peuvent survenir au niveau du nez, dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du pénis/vagin ou du système urinaire (y compris du sang dans les urines qui colore les urines en rose ou rouge), ou sous la peau.
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Maux de ventre ou d'estomac
- Indigestion
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Sensation de malaise/nausée

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :
- Saignement
- Les saignements peuvent survenir au niveau d'hémorroïdes, dans le rectum ou dans le cerveau
- Formation d'un hématome
- Toux sanglante ou crachat coloré de sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Diminution du taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Réaction allergique
- Brusque changement de la couleur et de l'apparence de la peau
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Vomissements
- Difficultés à avaler
- Anomalie des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :
- Les saignements peuvent survenir dans une articulation, au niveau d'une incision chirurgicale, après une blessure, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Réaction allergique sévère se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique sévère se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Eruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des boutons rouge foncé qui démangent
- Diminution de la proportion des globules rouges dans le sang
- Augmentation des enzymes du foie
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux lié à des problèmes du foie ou du sang

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante

Dans une étude clinique le taux de crises cardiaques avec Pradaxa était en nombre plus élevé qu'avec la warfarine. La fréquence globale était basse.

Traitement des caillots sanguins dans les veines de vos jambes et de vos poumons, incluant la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines de vos jambes et/ou de vos poumons.

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :
- Les saignements peuvent survenir au niveau du nez, dans l'estomac ou l'intestin, dans le rectum, au niveau du pénis/vagin ou du système urinaire (y compris du sang dans les urines qui colore les urines en rose ou rouge), ou sous la peau
- Indigestion

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :
- Saignement
- Les saignements peuvent survenir au niveau d'une articulation ou d'une blessure
- Les saignements peuvent survenir au niveau d'hémorroïdes
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Formation d'un hématome
- Toux sanglante ou crachat coloré de sang
- Réaction allergique
- Brusque changement de la couleur et de l'apparence de la peau
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Sensation de malaise/nausée
- Vomissements
- Maux de ventre ou d'estomac
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Anomalie des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)
- Augmentation des enzymes du foie

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :
- Les saignements peuvent survenir au niveau d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine ou dans le cerveau
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Réaction allergique sévère se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique sévère se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Eruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des boutons rouge foncé qui démangent
- Difficulté à avaler
- Diminution de la proportion des globules rouges dans le sang

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Diminution du taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux lié à des problèmes du foie ou du sang

Dans le programme d'études, le taux de crises cardiaques avec Pradaxa était en nombre plus élevé qu'avec la warfarine. La fréquence globale était basse. Aucun deséquilibre du taux de crises cardiaques n'a été observé entre les patients traités par dabigatran et les patients traités avec un placebo.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration

décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pradaxa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette ou le flacon après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Plaquette thermoformée : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Ne mettez pas les gélules dans une boîte ou un pilulier sans que les gélules soient conservées dans leur emballage d'origine.

Flacon : Le médicament doit être utilisé dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon. Conserver le flacon soigneusement fermé. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Ne mettez pas les gélules dans une boîte ou un pilulier.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Pradaxa

- La substance active est le dabigatran, sous forme de 150 mg de dabigatran etexilate (mésilate).
- Les autres composants sont : acide tartrique, gomme arabique, hypromellose, diméticone 350, talc et hydroxypropylcellulose.
- L'enveloppe de la gélule contient : carraghénanes, chlorure de potassium, dioxyde de titane, carmin d'indigo et hypromellose.
- L'encre noire d'impression contient : gomme laque, oxyde de fer noir et hydroxyde de potassium.

Qu'est ce que Pradaxa et contenu de l'emballage extérieur

Pradaxa 150 mg se présente sous forme de gélule avec une coiffe opaque de couleur bleu clair et un corps opaque de couleur blanche. Le logo de Boehringer Ingelheim est imprimé sur la coiffe de la gélule et la mention « R150 » sur son corps.

Pradaxa est disponible en boîtes contenant 10 x 1, 30 x 1 ou 60 x 1 gélule, en conditionnement multiple comprenant 3 boîtes de 60 x 1 gélule (180 gélules) ou en conditionnement multiple comprenant 2 boîtes de 50 x 1 gélule (100 gélules) sous plaquettes thermoformées en aluminium, pour délivrance à l'unité. Pradaxa est également disponible en boîtes contenant 60 x 1 gélule sous plaquettes thermoformées blanches en aluminium, pour délivrance à l'unité.

Les gélules de Pradaxa à 150 mg sont également disponibles en flacons de polypropylène (plastique) contenant 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein

Allemagne

Fabricant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

et

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ – клон България
Тел : +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel : +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf : +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel : +49 (0) 800 77 90 900

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ : +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel : +34 93 404 51 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél : +33 3 26 50 45 33

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel : +353 1 295 9620

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel : +36 1 299 8900

Malta
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel : +44 1344 424 600

Nederland
Boehringer Ingelheim b.v.
Tel : +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf : +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel : +43 1 80 105-0

Polska
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel : +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel : +351 21 313 53 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel : +40 21 302 2800

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel : +386 1 586 40 00

Ísland
Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel : +39 02 5355 1

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ : +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel : +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel : +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel : +46 8 721 21 00

United Kingdom
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel : +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : http://www.ema.europa.eu/.

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Pradaxa®
Dabigatran etexilate

- Gardez toujours cette carte sur vous
- Assurez-vous d'utiliser toujours la dernière version

[xxxx201x]
[Logo Boehringer Ingelheim]

Cher Patient,

Votre médecin a initié un traitement par Pradaxa® (dabigatran etexilate). Pour assurer la sécurité d'utilisation de Pradaxa®, veuillez tenir compte des informations importantes qui sont jointes. Cette carte de surveillance du patient contenant des informations importantes concernant votre traitement, gardez-la en permanence sur vous pour informer les professionnels de santé que vous prenez Pradaxa®.

[Logo Pradaxa]

Information pour les patients concernant Pradaxa®

- Suivez les instructions de votre médecin pour prendre Pradaxa®.
- Pradaxa® rend votre sang moins « épais », prévient la formation de caillots et réduit le risque de développer un accident vasculaire cérébral ou d'autres complications.
- Cependant, cela peut augmenter le risque de saignement.
- Si le saignement ne cesse pas spontanément, informez-en immédiatement votre médecin.
- En cas de saignement, veuillez contacter votre médecin avant d'arrêter de prendre Pradaxa®.
- Si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête, appelez immédiatement un médecin. Il peut avoir besoin de vous ausculter, car vous pouvez présenter un risque de saignement accru.
- Les signes et symptômes d'événements hémorragiques peuvent être des hématomes sur la peau, des selles noires, du sang dans les urines, des saignements de nez, etc.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou toute autre intervention invasive, informez votre médecin avant l'intervention que vous prenez Pradaxa®.
- N'arrêtez pas de prendre Pradaxa® sans en parler à votre médecin.
- Prenez Pradaxa® régulièrement comme cela vous a été prescrit et n'oubliez pas de dose.
- Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez actuellement. Pradaxa peut être pris avec ou sans aliment. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour assurer la libération dans l'estomac. Ne pas écraser, ne pas mâcher et ne pas vider les granules contenues dans la gélule car cela pourrait augmenter le risque de saignement.

Information pour les professionnels de santé concernant Pradaxa®

- Pradaxa® est un anticoagulant oral qui agit par inhibition directe de la thrombine.
- En cas d'intervention chirurgicale ou toute autre intervention invasive, Pradaxa® doit être préalablement arrêté (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit).
- En cas d'événement hémorragique majeur, Pradaxa® doit être arrêté immédiatement.
- Pradaxa® étant principalement éliminé par les reins, une diurèse suffisante doit être maintenue. Pradaxa® est dialysable.
- Un agent de réversion spécifique (Praxbind®) est disponible (se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit de Pradaxa® et de Praxbind® pour plus de détails et de conseils sur la réversion de l'effet anticoagulant de Pradaxa®).

Veuillez compléter cette partie ou demander à votre médecin de le faire.

Information concernant le patient

_____
(Nom du patient)

_____
(Date de naissance)

_____
(Indication de l'anticoagulation)

_____
(Dose de Pradaxa®)