

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule (capsule).

Gélule composée d'une coiffe opaque blanche et d'un corps opaque de couleur blanche de taille 2 (environ 18 × 6 mm), remplie de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R75 ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Traitement des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques à partir du moment où l'enfant est capable d'avaler des aliments mous et jusqu'à moins de 18 ans.

Pour connaître les formes pharmaceutiques appropriées en fonction de l'âge, voir rubrique 4.2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pradaxa gélules peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 8 ans capables d'avaler les gélules entières. Pradaxa granulés enrobés peut être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, dès lors que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.

Lors du passage d'une formulation à une autre, il sera peut-être nécessaire de modifier la dose prescrite. La dose indiquée dans le tableau posologique de la formulation concernée doit être prescrite en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

Prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique

Les doses recommandées de dabigatran étexilate et la durée du traitement pour la prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques et durée du traitement pour la prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique

	Initiation du traitement le jour de l'intervention, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale	Dose d'entretien initiée le premier jour après l'intervention chirurgicale	Durée de la dose d'entretien
Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou	Une seule gélule de 110 mg de dabigatran étexilate	220 mg de dabigatran étexilate une fois par jour, soit 2 gélules de 110 mg	10 jours
Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche			28 à 35 jours
<u>Diminution de la posologie recommandée</u>			
Patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 mL/min)	Une seule gélule de 75 mg de dabigatran étexilate	150 mg de dabigatran étexilate une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg	10 jours (prothèse totale de genou) ou 28 à 35 jours (prothèse totale de hanche)
Patients traités de façon concomitante par le vérapamil*, l'amiodarone, la quinidine			
Patients de 75 ans ou plus			

*Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante par vérapamil, voir Populations particulières.

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 avant et pendant le traitement par dabigatran étexilate

Pour tous les patients et en particulier chez les sujets âgés (plus de 75 ans), étant donné que l'insuffisance rénale peut être fréquente dans ce groupe d'âge :

- Avant l'initiation d'un traitement par dabigatran étexilate, 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).
- 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 à utiliser pour évaluer la fonction rénale (ClCr en mL/min) est celle de Cockcroft-Gault.

Dose oubliée

Il est recommandé de poursuivre le dabigatran étexilate à la dose quotidienne habituelle le lendemain à la même heure.

Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Arrêt du dabigatran étexilate

Le traitement par dabigatran étexilate ne doit pas être arrêté sans l'avis d'un médecin. Les patients doivent être informés qu'il leur faut contacter leur médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une dyspepsie, apparaissent (voir rubrique 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate avant le passage à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate :

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer le dabigatran étexilate 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).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$), le traitement par dabigatran étexilate est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} 30-50 \text{ mL/min}$), une réduction de la dose est recommandée (voir tableau 1 ci-dessus et rubriques 4.4 et 5.1).

Administration concomitante de dabigatran étexilate et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) tels que l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil

La posologie de Pradaxa doit être réduite comme indiqué au tableau 1 (voir également rubriques 4.4 et 4.5). Dans cette situation, le dabigatran étexilate 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 vérapamil, une diminution de la posologie du dabigatran étexilate à 75 mg par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Sujets âgés

Chez les sujets âgés de plus de 75 ans une diminution de la posologie est recommandée (voir tableau 1 ci-dessus et rubriques 4.4 et 5.1).

Poids

L'expérience clinique à la posologie recommandée est très restreinte chez les patients pesant moins de 50 kg ou plus de 110 kg. Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée (voir rubrique 4.4).

Sexe

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du dabigatran étexilate dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention primaire des ETEV chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Traitemen^tt des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques

Chez les patients pédiatriques atteints d'ETEV, le traitement doit être instauré après traitement par un anticoagulant par voie parentérale d'au moins 5 jours. Pour la prévention des récidives d'ETEV, le traitement doit également être instauré après le traitement précédent.

Les gélules de dabigatran étexilate doivent être prises deux fois par jour (matin et soir) à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle d'administration doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée de dabigatran étexilate en gélules dépend du poids et de l'âge du patient, conformément au tableau 2. Au cours du traitement, cette dose devra être ajustée en fonction du poids et de l'âge du patient.

Aucune recommandation ne peut être donnée quant aux associations de poids et d'âge non reprises dans le tableau posologique.

Tableau 2 : Dose individuelle et dose quotidienne totale de dabigatran étexilate en milligrammes (mg) en fonction du poids du patient en kilogrammes (kg) et de son âge en années

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en années		
11 à < 13	8 à < 9	75	150
13 à < 16	8 à < 11	110	220
16 à < 21	8 à < 14	110	220
21 à < 26	8 à < 16	150	300
26 à < 31	8 à < 18	150	300
31 à < 41	8 à < 18	185	370
41 à < 51	8 à < 18	220	440
51 à < 61	8 à < 18	260	520
61 à < 71	8 à < 18	300	600
71 à < 81	8 à < 18	300	600
> 81	10 à < 18	300	600

Doses individuelles nécessitant l'association de plusieurs gélules :

300 mg : 2 gélules de 150 mg ou

4 gélules de 75 mg

260 mg : 1 gélule de 110 mg plus 1 gélule de 150 mg ou

1 gélule de 110 mg plus 2 gélules de 75 mg

220 mg : 2 gélules de 110 mg

185 mg : 1 gélule de 75 mg plus 1 gélule de 110 mg

150 mg : 1 gélule de 150 mg ou

2 gélules de 75 mg

Évaluation de la fonction rénale avant et pendant le traitement

Avant l'instauration du traitement, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être calculé au moyen de la formule de Schwartz (méthode utilisée pour le dosage de la créatinine à vérifier auprès du laboratoire local).

Le traitement par dabigatran étexilate est contre-indiqué chez les patients pédiatriques présentant un DFGe < 50 mL/min/1,73 m² (voir rubrique 4.3).

La dose prescrite aux patients présentant un DFGe supérieur à 50 mL/min/1,73 m² doit être déterminée selon le tableau 2.

Pendant le traitement, la fonction rénale doit être évaluée dans les situations cliniques où une

diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (par exemple, hypovolémie, déshydratation, association avec certains médicaments, etc.).

Durée d'utilisation

La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation du profil bénéfice/risque.

Dose oubliée

Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran étexilate oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédent le moment d'administration de la prochaine dose, ne pas rattraper la dose oubliée.

Ne jamais prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Arrêt du dabigatran étexilate

Le traitement par dabigatran étexilate ne doit pas être arrêté sans l'avis d'un médecin. Les patients ou leurs aidants doivent être informés qu'il leur faut contacter le médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une dyspepsie, apparaissent (voir rubrique 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate :

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer le dabigatran étexilate 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 du dabigatran étexilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK) :

Les patients doivent commencer à prendre les AVK 3 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate. Le dabigatran étexilate pouvant influencer l'international normalised ratio (INR), l'INR reflètera davantage l'effet des AVK lorsque le dabigatran étexilate aura été interrompu depuis au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran étexilate :

Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran étexilate peut être administré dès que l'INR est < 2,0.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré par voie orale.

Les gélules 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 ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) chez l'adulte
- $\text{DFGe} < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ chez les patients pédiatriques
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale 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 ophtalmologique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artéioveineuses, 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, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans les circonstances particulières suivantes : changement de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2), administration d'une HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel ou administration d'une HNF pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale (voir rubrique 4.5)
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants de la P-gp : le kéroconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, la dronédarone et l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (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

Risque hémorragique

Le dabigatran étexilate doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments altérant l'hémostase par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Au cours du traitement, un saignement peut se produire à n'importe quel endroit. Une chute inexplicable du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou une baisse de la pression artérielle doivent faire rechercher une source de saignement.

Chez l'adulte, 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, à savoir l'idarucizumab, est disponible. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran. Chez les patients adultes, les autres options possibles sont l'administration de sang total frais ou de plasma frais congelé, de concentré de facteurs de coagulation (activés ou non activés), de facteur VIIa recombinant ou de concentrés plaquettaires (voir également rubrique 4.9).

L'administration d'antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastroœsophagien, augmentent le risque de saignement gastrointestinal (GI).

Facteurs de risque

Le tableau 3 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique.

Tableau 3 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique

	Facteur de risque
Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Âge \geq 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<u>Majeur :</u> <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale modérée chez les patients adultes (ClCr 30-50 mL/min) Inhibiteurs puissants de la P-gp (voir rubriques 4.3 et 4.5) Traitement concomitant avec un inhibiteur faible à modéré de la P-gp (par exemple, amiodarone, vérapamil, quinidine et ticagrélor ; voir rubrique 4.5) <u>Mineur :</u> <ul style="list-style-type: none"> Faible poids (< 50 kg) chez les patients adultes
Interactions pharmacodynamiques (voir rubrique 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> AAS et autres antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel AINS ISRS ou IRSNA Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	<ul style="list-style-type: none"> Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation Thrombopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes Biopsie récente, traumatisme majeur Endocardite bactérienne Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien

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

L'administration concomitante de dabigatran étexilate et d'inhibiteurs de la P-gp n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques, mais pourrait augmenter le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

Précautions et prise en charge du risque hémorragique

Pour la prise en charge des complications hémorragiques, voir également rubrique 4.9.

Évaluation du profil bénéfice/risque

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. Le dabigatran étexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.

Les données cliniques concernant les patients pédiatriques présentant des facteurs de risque, notamment les patients présentant une méningite active, une encéphalite ou un abcès intracrânien (voir rubrique 5.1), sont limitées. Chez ces patients, le dabigatran étexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice attendu est supérieur au risque de saignement.

Surveillance clinique étroite

Une surveillance étroite à la 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 tableau 3 ci-dessus). Une attention particulière est requise lorsque le dabigatran étexilate est administré conjointement à du vérapamil, de l'amiodarone, de la quinidine ou de la clarithromycine (inhibiteurs de la P-gp) et en particulier en cas de saignement, notamment chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée (voir rubrique 4.5).

Une surveillance étroite à la recherche de signes d'hémorragies est recommandée chez les patients traités concomitamment avec des AINS (voir rubrique 4.5).

Arrêt du dabigatran étexilate

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

En cas de survenue d'une hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté, l'origine des saignements recherchée et l'utilisation de l'agent de réversion spécifique (idarucizumab) peut être envisagée chez les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

Utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons

L'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être envisagée pour prévenir une hémorragie GI. Chez les patients pédiatriques, les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de la pompe à protons doivent être suivies.

Analyse des paramètres de coagulation

Bien que, d'une façon générale, l'utilisation de ce médicament ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine, la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile en présence de facteurs de risque additionnels pour déceler une exposition excessive au dabigatran.

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 leurs résultats doivent être interprétés avec prudence (voir rubrique 5.1) en raison de la variabilité entre les tests.

La mesure de l'INR (international normalised ratio) n'est pas fiable chez les patients traités par dabigatran étexilate, et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. De ce fait, la mesure de l'INR ne doit pas être pratiquée.

Le tableau 4 montre les valeurs seuils, à l'état résiduel, des tests de la coagulation pouvant être associées à un risque accru de saignement chez les patients adultes. Les seuils respectifs pour les patients pédiatriques sont inconnus (voir rubrique 5.1).

Tableau 4 : Tests de la coagulation (valeurs résiduelles) pouvant être associés à un risque accru de saignement chez les patients adultes.

Test (valeur à l'état résiduel)	Seuil
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

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 (LSN) selon les fourchettes de référence de chaque laboratoire.

Actes chirurgicaux et interventions

Les patients sous dabigatran étexilate 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 étexilate 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

Le dabigatran étexilate doit être provisoirement arrêté. L'agent de réversion spécifique du dabigatran (idarucizumab) est disponible pour les patients adultes lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

La réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Le traitement par dabigatran étexilate peut être réintroduit 24 heures après l'administration d'idarucizumab si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Chirurgie/ interventions en urgence différée

Le dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé.

Le tableau 5 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients adultes.

Tableau 5 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients adultes.

Fonction rénale (ClCr en mL/min)	Demi-vie estimée (heures)	Le dabigatran étexilate doit être arrêté 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)

Le tableau 6 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients pédiatriques.

Tableau 6 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients pédiatriques

Fonction rénale (DFGe en mL/min/1,73 m ²)	Le dabigatran doit être arrêté avant une chirurgie programmée
> 80	24 heures avant
50 – 80	2 jours avant
< 50	Ces patients n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.3).

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire

Les interventions telles qu'une rachianesthésie peuvent nécessiter une hémostase complète.

Le risque d'hématome rachidien ou épidual peut être augmenté en cas de geste traumatique ou répété et en cas d'utilisation prolongée de cathéters périduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté pour administrer la première dose de dabigatran étexilate. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidual est requise chez ces patients.

Phase post-opératoire

Le traitement par dabigatran étexilate 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 fonction rénale diminuée (voir également tableau 3), 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 sécurité du dabigatran étexilate chez ces patients qui doivent donc être traités avec prudence.

Chirurgie pour fracture de hanche

Il n'existe pas de donnée concernant l'administration du dabigatran étexilate chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour fracture de hanche. Le traitement n'est donc pas recommandé.

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 dabigatran étexilate n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

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

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), dont le dabigatran étexilate, ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Patients atteints de cancer évolutif (ETEV chez les patients pédiatriques)

Les données sur l'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques atteints de cancer évolutif sont limitées.

Population pédiatrique

Chez certains patients pédiatriques très spécifiques (p. ex., patients présentant une maladie de l'intestin grêle pouvant altérer l'absorption), l'utilisation d'un anticoagulant par voie parentérale doit être envisagée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions avec des transporteurs

Le dabigatran étexilate est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (voir tableau 7) devrait augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran.

Bien que non définie spécifiquement, 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. Des diminutions de la posologie peuvent être nécessaires en cas d'association avec certains inhibiteurs de la P-gp (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1).

Tableau 7 : Interactions avec des transporteurs

<i>Inhibiteurs de la P-gp</i>	
<i>Utilisation concomitante contre-indiquée (voir rubrique 4.3)</i>	
Kétoconazole	Le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la C _{max} du dabigatran respectivement de 2,38 fois et de 2,35 fois après une dose orale unique de 400 mg, et respectivement de 2,53 fois et 2,49 fois après des doses orales multiples de 400 mg de kétoconazole, une fois par jour.
Dronédarone	Lorsque le dabigatran étexilate et la dronedarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la Cmax du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4 fois et 2,3 fois respectivement, après administration multiple de dronedarone à 400 mg deux fois par jour, et d'environ 2,1 fois et 1,9 fois respectivement, après une dose unique de 400 mg.
Itraconazole, ciclosporine	Compte tenu des résultats <i>in vitro</i> , un effet similaire à celui obtenu avec le kétoconazole peut être attendu.
Glécaprévir/ pibrentasvir	L'utilisation concomitante de dabigatran etexilate avec l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (inhibiteurs de la P-gp) augmente l'exposition au dabigatran et peut augmenter le risque de saignement.
<i>Utilisation concomitante non recommandée</i>	
Tacrolimus	Il a été observé avec le tacrolimus, <i>in vitro</i> , 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 étexilate associé au tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées avec un autre substrat de la P-gp (évérolimus) 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.
<i>Prudence à exercer en cas d'utilisation concomitante (voir rubriques 4.2 et 4.4)</i>	
Vérapamil	Lorsque le dabigatran étexilate (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

	<p>formulation du vérapamil (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>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 étexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 2,8 fois et de l'ASC d'environ 2,5 fois). L'effet a été progressivement diminué lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 1,9 fois et de l'ASC d'environ 1,7 fois) ou lors de l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la C_{max} d'environ 1,6 fois et de l'ASC d'environ 1,5 fois).</p> <p>Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après la prise de dabigatran étexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 1,1 fois et de l'ASC d'environ 1,2 fois). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures.</p>
Amiodarone	<p>Lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate 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 1,6 fois et 1,5 fois. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la possibilité d'une interaction persiste pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
Quinidine	<p>La quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1 000 mg. Le dabigatran étexilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3^e jour avec ou sans quinidine. L'ASC_{t,ss} et la $C_{max,ss}$ du dabigatran étaient augmentées en moyenne respectivement de 1,53 fois et 1,56 fois avec l'utilisation concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
Clarithromycine	<p>Lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que le dabigatran étexilate chez des volontaires sains, une augmentation de l'ASC d'environ 1,19 fois et de la C_{max} d'environ 1,15 fois a été observée.</p>
Ticagrélor	<p>Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran étexilate a été administrée simultanément avec une dose de charge de 180 mg de ticagrélor, l'ASC et la C_{max} du dabigatran ont augmenté respectivement de 1,73 fois et 1,95 fois. Après des doses multiples de ticagrélor de 90 mg deux fois par jour, l'augmentation de l'exposition au dabigatran est respectivement de 1,56 fois et 1,46 fois pour la C_{max} et l'ASC.</p> <p>Une administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrélor et de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre) augmente les valeurs d'ASC_{t,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran respectivement de 1,49 fois et 1,65 fois, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Quand une dose de charge de 180 mg de ticagrélor est donnée 2 heures après l'administration de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre), l'augmentation des valeurs d'ASC_{t,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran se réduit à 1,27 fois et 1,23 fois respectivement, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Cette prise décalée est recommandée pour démarrer l'administration de ticagrélor avec une dose de charge.</p> <p>L'administration concomitante de 90 mg de ticagrélor 2 fois par jour (dose d'entretien) et de 110 mg de dabigatran étexilate augmente les valeurs ajustées d'ASC_{t,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran de respectivement 1,26 fois et 1,29 fois, par rapport au dabigatran étexilate administré seul.</p>
Posaconazole	<p>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 le dabigatran étexilate est administré de façon concomitante au posaconazole.</p>

Inducteurs de la P-gp

Utilisation concomitante devant être évitée

tels que Rifampicine, Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), Carbamazépine ou Phénytoïne	<p>L'administration concomitante devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran.</p> <p>Un pré-traitement de rifampicine, inducteur puissant, à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué le pic total de dabigatran et l'exposition totale respectivement de 65,5 et 67 %. Au 7^e 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.</p>
--	--

Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir

Utilisation concomitante non recommandée

tels que Ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase	Ils 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 le dabigatran étexilate.
---	---

Substrat de la P-gp

Digoxine	Dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate 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.
----------	--

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 le dabigatran étexilate : anticoagulants tels que les héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), thrombolytiques, antivitamines 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 ticagrélor, le dextran et la sulfapyrazone (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 ou pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale (voir rubrique 4.3).

Tableau 8 : Interactions avec les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

AINS	Les AINS administrés pour une analgésie de courte durée n'ont pas été associés à une augmentation du risque hémorragique en cas d'administration avec le dabigatran étexilate. En administration prolongée, les AINS ont augmenté le risque hémorragique d'environ 50 % pour le dabigatran étexilate et la warfarine dans un essai clinique de phase III qui comparait le dabigatran à la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez des patients atteints de fibrillation atriale (RE-LY).
Clopidogrel	Chez de jeunes hommes volontaires sains, l'administration concomitante de dabigatran étexilate et de clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire par rapport au clopidogrel en monothérapie. De plus, les valeurs d'ASC _{t,ss} et de C _{max,ss} du dabigatran ainsi que les tests de la coagulation mesurant l'effet du dabigatran, ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurant l'effet du clopidogrel n'ont quasiment pas été modifiés entre le traitement combiné et les monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, les valeurs d'ASC _{t,ss} et de C _{max,ss} du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (voir rubrique 4.4).
AAS	L'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran étexilate 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).
HBPM	L'utilisation concomitante d'HBPM, telle que l'énoxaparine, et de dabigatran étexilate 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 étexilate seul (dose unique de 220 mg). Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran étexilate associée à un pré-traitement par énoxaparine par rapport à celle observée après un traitement par dabigatran étexilate seul. Cela serait dû à un effet rémanant 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.

Autres interactions**Tableau 9 : Autres interactions**

<u>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine (ISRN)</u>	
ISRS, ISRN	Les ISRS et les ISRN ont augmenté le risque de saignement dans tous les groupes de traitement d'une étude clinique de phase III comparant le dabigatran à la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation atriale (RE-LY).
<u>Substances influençant le pH gastrique</u>	
Pantoprazole	Une diminution d'environ 30 % de l'ASC du dabigatran 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 dabigatran étexilate et de ranitidine.

Interactions liées au profil métabolique du dabigatran étexilate et du dabigatran

Le dabigatran étexilate 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.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par Pradaxa.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Pradaxa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain 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 doit être interrompu au cours du traitement avec Pradaxa.

Fertilité

Aucune donnée disponible chez l'être humain.

Dans des études chez l'animal, un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation des pertes pré-implantatoires chez les femelles exposées à 70 mg/kg (représentant un taux d'exposition plasmatique 5 fois plus élevé par rapport à celui des patients). Aucun autre effet sur la fertilité des femelles n'a été observé. La fertilité des mâles n'a pas été affectée. À des doses toxiques pour les mères (représentant une exposition plasmatique 5 à 10 fois supérieure à celle des patients), une diminution du poids corporel des fœtus et de la viabilité embryofœtale ainsi qu'une augmentation des modifications fœtales ont été observées 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

Le dabigatran étexilate n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le dabigatran étexilate a été évalué dans des essais cliniques menés chez approximativement 64 000 patients au total, parmi lesquels environ 35 000 patients ont reçu le dabigatran étexilate.

Lors d'essais contrôlés avec comparateur actif dans la prévention des ETEV, 6 684 patients ont reçu

150 mg ou 220 mg/jour de dabigatran étexilate.

Les événements les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenus 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 faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 10 présente les effets indésirables classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 10 : Effets indésirables

Système classe organe/terme préférentiel	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Diminution de l'hémoglobénémie	Fréquent
Anémie	Peu fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Thrombopénie	Rare
Neutropénie	Fréquence indéterminée
Agranulocytose	Fréquence indéterminée
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	
Épistaxis	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'œsophage	Rare
Gastro-œsophagite	Rare
Reflux gastro-œsophagien	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
Alopécie	Fréquence indéterminée
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 sanguine	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

Description de certains effets indésirables

Réactions hémorragiques

En raison du mode d'action pharmacologique, l'utilisation du dabigatran étexilate peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou visible d'un tissu ou d'un organe. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris l'issue fatale) seront différents en fonction du site et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Dans des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple gastro-intestinales, uro-génitales) ont été plus fréquemment observés lors d'un traitement à long terme par dabigatran étexilate comparé à un traitement par AVK. C'est pourquoi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire évaluant l'hémoglobine/hématocrite peuvent aider à déceler les saignements occultes. Le risque de saignement peut être accru dans certains groupes de patients, notamment les patients présentant une insuffisance rénale modérée et/ou sous traitement concomitant influençant l'hémostase ou par des inhibiteurs puissants de la P-gp (voir rubrique 4.4 Risque hémorragique). Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, un étourdissement, des maux de tête ou un gonflement inexpliqué, une dyspnée et un choc inexpliqué.

Des complications hémorragiques connues, telles qu'un syndrome des loges, une insuffisance rénale aiguë suite à une hypoperfusion et une néphropathie liée aux anticoagulants chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants, ont été rapportées avec le dabigatran étexilate. Il convient dès lors d'envisager la possibilité d'une hémorragie lorsque l'on évalue l'état d'un patient sous anticoagulant. Pour les patients adultes, il existe un agent de réversion spécifique du dabigatran, l'idarucizumab, disponible en cas de saignement incontrôlable (voir rubrique 4.9).

Le tableau 11 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 l'indication de prévention primaire des ETEV après une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Tableau 11 : Nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables hémorragiques

	Dabigatran étexilate 150 mg N (%)	Dabigatran étexilate 220 mg N (%)	Énoxaparine N (%)
Traités	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (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)

Agranulocytose et neutropénie

De très rares cas d'agranulocytose et de neutropénie ont été observés après la commercialisation du dabigatran étexilate. Ces effets indésirables ayant été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance à partir d'une population de taille inconnue, leur fréquence ne peut être établie de manière fiable. Le taux d'événements déclarés a été estimé à 7 événements par million de patients-années pour l'agranulocytose, et à 5 événements par million de patients-années pour la neutropénie.

Population pédiatrique

La sécurité du dabigatran étexilate dans le traitement des ETEV et la prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques a été étudiée dans le cadre de deux essais de phase III (DIVERSITY et 1160.108). Au total, 328 patients pédiatriques ont reçu du dabigatran étexilate. Les patients ont reçu une formulation de dabigatran étexilate adaptée à leur âge et à des doses calculées en fonction de leur âge et de leur poids.

Le profil de sécurité attendu chez l'enfant devrait être globalement comparable à celui des adultes.

Au total, 26 % des patients pédiatriques traités par dabigatran étexilate pour un ETEV ou en prévention de récidives d'ETEV ont présenté des effets indésirables.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 12 présente les effets indésirables identifiés lors des études portant sur le traitement des ETEV et sur la prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques. Ils sont classés par système classe organe (SOC) et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 12 : Effets indésirables

	Fréquence
Système classe organe/terme préférentiel	Traitemen t des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Fréquent
Diminution de l'hémoglobinémie	Peu fréquent
Thrombopénie	Fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Neutropénie	Peu fréquent
Agranulocytose	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Rash	Fréquent
Prurit	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
Angio-œdème	Fréquence indéterminée
Urticaire	Fréquent
Bronchospasme	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hématome	Fréquent
Hémorragie	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Épistaxis	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent
Douleurs abdominales	Peu fréquent
Diarrhée	Fréquent
Dyspepsie	Fréquent
Nausée	Fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Fréquence indéterminée
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'œsophage	Fréquence indéterminée
Gastro-œsophagite	Peu fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Dysphagie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquence indéterminée
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie cutanée	Peu fréquent
Alopécie	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Hémarthrose	Fréquence indéterminée
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	Fréquence indéterminée
Hémorragie au site d'un cathéter	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Hémorragie traumatique	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Fréquence indéterminée

Réactions hémorragiques

Dans les deux essais de phase III portant sur l'indication de traitement des ETEV et de prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques, au total, 7 patients (2,1 %) ont présenté un événement hémorragique majeur, 5 patients (1,5 %) un événement hémorragique non majeur mais cliniquement pertinent et 75 patients (22,9 %) un événement hémorragique mineur. D'une manière générale, les événements hémorragiques étaient plus fréquents dans le groupe d'âge le plus élevé (12 à < 18 ans : 28,6 %) que dans les groupes d'âge inférieurs (0 à < 2 ans : 23,3 % ; 2 à < 12 ans : 16,2 %). Des saignements majeurs ou sévères peuvent conduire à une invalidité à une menace du pronostic vital, voire même au décès, indépendamment de la localisation.

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 déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'administration de doses de dabigatran étexilate supérieures à celles recommandées expose le patient 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 répétées du TT dilué permettent de prévoir le moment où certains niveaux de concentration du dabigatran seront atteints (voir rubrique 5.1).

Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par dabigatran étexilate. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. 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).

Prise en charge des complications hémorragiques

En cas de complication hémorragique, le traitement par dabigatran étexilate doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. 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.

Chez les patients adultes, dans les situations où une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, l'agent de réversion spécifique (idarucizumab), qui inhibe les effets pharmacodynamiques du dabigatran, est disponible. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) ou de facteur VIIa recombinant peut être envisagée. Il existe des données expérimentales en faveur du rôle de ces médicaments pour inverser l'effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilité 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 thrombopénie existante, ou si des antiagrégants plaquettaires 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, inhibiteurs directs de la thrombine, Code ATC : B01AE07

Mécanisme d'action

Le dabigatran étexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran étexilate 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 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 étexilate 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, qui peut être comparée 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 4), supérieurs au 90^e percentile

sont considérés comme étant associés à un risque accru de saignement.

Prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique

À l'état d'équilibre (c'est à dire après 3 jours de traitement), la moyenne géométrique de la concentration plasmatique de dabigatran au pic, mesurée environ 2 heures après l'administration de 220 mg de dabigatran étexilate, était de 70,8 ng/mL, dans une fourchette de 35,2162 ng/mL (25^e-75^e percentile). La moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle d'administration (soit 24 heures après une dose de 220 mg de dabigatran) était en moyenne de 22,0 ng/mL, dans une fourchette de 13,035,7 ng/mL (25^e-75^e 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 étexilate à la dose de 150 mg une fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle d'administration, était en moyenne de 47,5 ng/mL, dans une fourchette de 29,6-72,2 ng/mL (25^e-75^e percentile).

Chez les patients traités par le dabigatran étexilate 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 90^e percentile de la concentration plasmatique du dabigatran, mesurée à l'état résiduel (20-28 heures après la prise de la dernière dose), était de 67 ng/mL (voir rubriques 4.4 et 4.9),
- le 90^e 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 étexilate 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.

Efficacité et sécurité cliniques

Origine ethnique

Aucune différence ethnique cliniquement pertinente entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois n'a été observée.

Essais cliniques dans la prophylaxie des ETEV après chirurgie majeure pour pose de prothèse articulaire totale

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 75 ou 110 mg de dabigatran étexilate 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis 150 ou 220 mg une fois par jour les jours suivants une fois l'hémostase bien contrôlée, 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, 2 076 patients (genou) et 3 494 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 220 mg et 150 mg de

dabigatran étexilate était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur les ETEV totaux et décès toutes causes. L'estimation ponctuelle de l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV à la posologie de 150 mg a montré un effet légèrement inférieur à celui de l'énoxaparine (tableau 13). Les résultats ont été meilleurs à la posologie de 220 mg, pour laquelle l'estimation ponctuelle de l'incidence des ETEV majeurs a révélé un effet de Pradaxa légèrement supérieur à celui de l'énoxaparine (tableau 13).

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 (5 539 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 13.

Le tableau 14 présente les résultats du critère principal ETEV totaux et décès toutes causes.

Le tableau 15 expose les résultats des événements hémorragiques majeurs validés.

Tableau 13 : 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 étexilate 220 mg	Dabigatran étexilate 150 mg	Énoxaparine 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 14 : 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 étexilate 220 mg	Dabigatran étexilate 150 mg	Énoxaparine 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 15 : Événements hémorragiques majeurs (EHM) en fonction des traitements lors de chacune des études RE-MODEL et RE-NOVATE

Essai	Dabigatran étexilate 220 mg	Dabigatran étexilate 150 mg	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités, N	1 146	1 163	1 154
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)

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 étexilate 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 étexilate 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 étexilate tôt (c'est-à-dire au 3^e jour) après la chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Essais cliniques dans la prophylaxie des ETEV après chirurgie majeure pour pose de prothèse articulaire totale

L'Agence européenne des médicaments 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 de prévention primaire des ETEV chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Traitement des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques

L'objectif de l'étude DIVERSITY était de démontrer l'efficacité et la sécurité du dabigatran étexilate, en comparaison au traitement de référence, dans le traitement des ETEV chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité randomisée, en ouvert, en groupes parallèles. Les patients inclus ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution buvable) de dabigatran étexilate (dose ajustée en fonction de l'âge et du poids), soit le traitement de référence, à savoir des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), des antagonistes de la vitamine K (AVK) ou du fondaparinux (1 patient âgé de 12 ans). Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant la résolution complète de la thrombose, l'absence de récidive de l'ETEV et l'absence de décès lié à un ETEV. Les critères d'exclusion incluaient la présence d'une méningite active, d'une encéphalite ou d'un abcès intracrânien.

Au total, 267 patients ont été randomisés. Parmi eux, 176 patients ont reçu le dabigatran étexilate et 90 patients le traitement de référence (1 des patients randomisés n'a pas été traité). Cent soixante-huit patients étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, 64 patients étaient âgés de 2 à moins de 12 ans et 35 patients avaient moins de 2 ans.

Parmi les 267 patients randomisés, 81 (45,8 %) du groupe dabigatran étexilate et 38 (42,2 %) du groupe traitement de référence ont satisfait le critère d'évaluation principal composite (résolution complète de la thrombose, absence de récidive de l'ETEV et absence de décès lié à un ETEV). La différence de taux correspondante a démontré la non-infériorité du dabigatran étexilate par rapport au traitement de référence. Par ailleurs, les résultats ont généralement été cohérents entre les sous-groupes : aucune différence significative n'a été observée en matière d'effet thérapeutique dans les sous-groupes d'âge, de sexe, de région et de présence de certains facteurs de risque. Pour les 3 strates d'âge, les proportions de patients ayant satisfait le critère d'efficacité principal dans les groupes dabigatran étexilate et traitement de référence étaient respectivement de 13/22 (59,1 %) et 7/13 (53,8 %) chez les patients âgés de < 2 ans, de 21/43 (48,8 %) et 12/21 (57,1 %) chez les patients âgés de 2 à < 12 ans, et de 47/112 (42,0 %) et 19/56 (33,9 %) chez les patients âgés de 12 à < 18 ans.

Des événements hémorragiques majeurs confirmés ont été signalés chez 4 patients (2,3 %) du groupe dabigatran étexilate et chez 2 patients (2,2 %) du groupe traitement de référence. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en matière de délai de survenue du premier événement hémorragique majeur. Trente-huit patients (21,6 %) du groupe dabigatran étexilate et 22 patients (24,4 %) du groupe traitement de référence ont présenté un événement hémorragique confirmé, le plus souvent jugé mineur. Le critère composite d'événement hémorragique majeur (EHM) confirmé ou de saignement non majeur cliniquement pertinent (au cours du traitement) a été rapporté chez 6 patients (3,4 %) du groupe dabigatran étexilate et chez 3 patients (3,3 %) du groupe traitement de référence.

Une étude de cohortes prospective de sécurité de phase III multicentrique, en ouvert, à un seul groupe (étude 1160.108) a été menée pour évaluer la sécurité du dabigatran étexilate dans la prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Les patients dont l'état nécessitait un traitement anticoagulant supplémentaire en raison de la présence d'un facteur de risque clinique après la fin du premier traitement de l'ETEV confirmé (de 3 mois minimum) ou après la fin de l'étude DIVERSITY pouvaient être inclus dans l'étude. Les patients éligibles ont reçu une formulation de dabigatran étexilate adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution buvable) à des doses ajustées en fonction de leur âge et de leur poids jusqu'à la disparition du facteur de risque clinique ou pendant 12 mois maximum. Les critères principaux de l'étude étaient la récidive de l'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et mineurs, et la mortalité (générale et liée à des événements thrombotiques ou thromboemboliques) à 6 et 12 mois. Les événements constituant des critères d'évaluation étaient confirmés en aveugle par un comité de validation indépendant.

Au total, 214 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 162 appartenaient à la strate d'âge 1 (de 12 à moins de 18 ans), 43 à la strate d'âge 2 (de 2 à moins de 12 ans) et 9 à la strate d'âge 3 (moins de 2 ans). Pendant la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont présenté une récidive d'ETEV confirmée par le comité de validation dans les 12 mois suivant le début du traitement. Des événements hémorragiques confirmés par le comité de validation ont été observés chez 48 patients (22,5 %) au cours des 12 premiers mois de la période de traitement. La majorité des événements hémorragiques étaient mineurs. Trois patients (1,4 %) ont présenté un événement hémorragique majeur confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement. Trois patients (1,4 %) ont

présenté un saignement non majeur cliniquement pertinent confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement. Aucun décès n'est survenu pendant la période de traitement. Pendant les 12 premiers mois de la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont développé un syndrome post-thrombotique (SPT) ou ont présenté une aggravation de SPT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le dabigatran étexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, dabigatran étexilate, 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 2,0 heures après la prise.

Absorption

Une étude évaluant l'absorption post-opératoire du dabigatran étexilate 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 indépendants 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 étexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

La C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique ont été proportionnelles à la dose.

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 étexilate (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.

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.

Élimination

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 16, la demi-vie est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans des études de phase I, l'exposition (ASC) au dabigatran après administration orale de dabigatran étexilate est environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires adultes présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

Chez un petit nombre de volontaires adultes présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr 1030 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 16 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée.

Débit de filtration glomérulaire (ClCr) [mL/min]	Moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique en % ; intervalle) de la demi-vie [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)

En outre, l'exposition au dabigatran (à l'état résiduel et au pic de concentration) a été évaluée au cours d'une étude pharmacocinétique prospective, ouverte, randomisée, chez des patients atteints de FANV présentant une insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine [ClCr] de 15-30 mL/min) et recevant 75 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour.

Ce schéma posologique a entraîné une moyenne géométrique de la concentration résiduelle de 155 ng/mL (CV géométrique de 76,9 %), mesurée immédiatement avant l'administration de la dose suivante, et une moyenne géométrique de la concentration au pic de 202 ng/mL (CV géométrique de 70,6 %), mesurée deux heures après l'administration de la dernière dose.

L'élimination du dabigatran par hémodialyse a été évaluée chez 7 patients adultes 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 substance éliminée 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 une concentration résiduelle inférieure 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 adultes 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 adultes 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 adultes 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.

Population pédiatrique

L'administration orale de dabigatran étexilate conformément à l'algorithme d'administration défini dans le protocole a entraîné des valeurs d'exposition conformes à celles observées chez les adultes atteints de TVP/EP. D'après l'analyse groupée des données pharmacocinétiques issues des études DIVERSITY et 1160.108, les expositions résiduelles (moyenne géométrique) observées chez les patients pédiatriques atteints d'ETEV étaient de 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL et 99,1 ng/mL, respectivement, dans les strates d'âge de 0 à < 2 ans, de 2 à < 12 ans et de 12 à < 18 ans.

Interactions pharmacocinétiques

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 préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés lors des études de toxicologie en 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 pertes pré-implantatoires a été observé chez les femelles exposées à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). À des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel des fœtus et une réduction de la viabilité fœtale ainsi qu'un accroissement des modifications 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).

Dans une étude de toxicité juvénile menée sur des rats Han Wistar, la mortalité a été associée à des événements hémorragiques à des expositions comparables à celles ayant entraîné des hémorragies chez les animaux adultes. Chez les rats adultes et juvéniles, la mortalité est jugée liée à l'activité pharmacologique excessive du dabigatran en association aux forces mécaniques exercées lors de l'administration et de la manipulation. Les données de cette étude de toxicité juvénile n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la sensibilité à la toxicité ni de toxicité spécifique aux animaux juvéniles.

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 étexilate mésilate, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Acide tartrique
Gomme arabique
Hypromellose
Diméticone 350
Talc
Hydroxypropylcellulose

Enveloppe de la gélule

Carraghénane
Chlorure de potassium
Dioxyde de titane
Hypromellose

Encre noire d'impression

Gomme-laque
Oxyde de fer noir
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette et flacon

3 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette

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

Flacon

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium pré découpées en doses unitaires contenant 10 × 1 gélule. Chaque boîte contient 10, 30 ou 60 gélules.

Plaquettes blanches en aluminium pré découpées en doses unitaires contenant 10 × 1 gélule. Chaque boîte contient 60 gélules.

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, veuillez suivre les instructions suivantes :

- Découpez une unité de prise de la plaquette en suivant la ligne de pré découpage.
- Retirez l'opercule en aluminium et sortez la gélule.
- Ne poussez pas les gélules à travers l'opercule en aluminium.
- Ne retirez l'opercule en 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.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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 PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 mars 2008
Date du dernier renouvellement : 08 janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule (capsule).

Gélule composée d'une coiffe opaque bleu clair et d'un corps opaque de couleur bleu clair de taille 1 (environ 19 × 7 mm), remplie de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R110 ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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 facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq II$) ; diabète ; hypertension artérielle.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte.

Traitement des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques à partir du moment où l'enfant est capable d'avaler des aliments mous et jusqu'à moins de 18 ans.

Pour connaître les formes pharmaceutiques appropriées en fonction de l'âge, voir rubrique 4.2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pradaxa gélules peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 8 ans capables d'avaler les gélules entières. Pradaxa granulés enrobés peut être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, dès lors que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.

Lors du passage d'une formulation à une autre, il sera peut-être nécessaire de modifier la dose prescrite. La dose indiquée dans le tableau posologique de la formulation concernée doit être prescrite en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

Prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique

Les doses recommandées de dabigatran étexilate et la durée du traitement pour la prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques et durée du traitement pour la prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique

	Initiation du traitement le jour de l'intervention, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale	Dose d'entretien initiée le premier jour après l'intervention chirurgicale	Durée de la dose d'entretien
Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou	Une seule gélule de 110 mg de dabigatran étexilate	220 mg de dabigatran étexilate une fois par jour, soit 2 gélules de 110 mg	10 jours
Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche			28 à 35 jours
<u>Réduction posologique recommandée</u>			
Patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 mL/min)	Une seule gélule de 75 mg de dabigatran étexilate	150 mg de dabigatran étexilate une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg	10 jours (prothèse totale de genou) ou 28 à 35 jours (prothèse totale de hanche)
Patients traités de façon concomitante par le vérapamil*, l'amiodarone, la quinidine			
Patients de 75 ans ou plus			

*Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante par vérapamil, voir Populations particulières.

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 avant et pendant le traitement par dabigatran étexilate

Pour tous les patients et en particulier chez les sujets âgés (plus de 75 ans), étant donné que l'insuffisance rénale peut être fréquente dans ce groupe d'âge :

- Avant l'initiation d'un traitement par dabigatran étexilate, 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).
- 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 à utiliser pour évaluer la fonction rénale (ClCr en mL/min) est celle de Cockcroft-Gault.

Dose oubliée

Il est recommandé de poursuivre le dabigatran étexilate à la dose quotidienne habituelle le lendemain à la même heure.

Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Arrêt du dabigatran étexilate

Le traitement par dabigatran étexilate ne doit pas être arrêté sans l'avis d'un médecin. Les patients doivent être informés qu'il leur faut contacter leur médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une dyspepsie, apparaissent (voir rubrique 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate avant le passage à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate :

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer le dabigatran étexilate 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).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$), le traitement par dabigatran étexilate est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} 30-50 \text{ mL/min}$), une réduction de la dose est recommandée (voir tableau 1 ci-dessus et rubriques 4.4 et 5.1).

Administration concomitante de dabigatran étexilate et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) tels que l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil

La posologie de Pradaxa doit être réduite comme indiqué au tableau 1 (voir également rubriques 4.4 et 4.5). Dans cette situation, le dabigatran étexilate 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 vérapamil, une diminution de la posologie du dabigatran étexilate à 75 mg par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Sujets âgés

Chez les sujets âgés de plus de 75 ans une diminution de la posologie est recommandée (voir tableau 1 ci-dessus et rubriques 4.4 et 5.1).

Poids

L'expérience clinique à la posologie recommandée est très restreinte chez les patients pesant moins de 50 kg ou plus de 110 kg. Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée (voir rubrique 4.4).

Sexe

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du dabigatran étexilate dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention primaire des ETEV chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA)
Traitements des TVP et des EP, et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)

Les recommandations posologiques du dabigatran étexilate dans les indications de prévention des AVC/ES liés à la FA, de TVP et d'EP sont présentées au tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations posologiques pour la prévention des AVC/ES liés à la FA, de TVP et d'EP

	Recommandation posologique
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque	300 mg de dabigatran étexilate, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour
Traitements des TVP et des EP, et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)	300 mg de dabigatran étexilate, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours
<u>Réduction posologique recommandée</u>	
Patients âgés de 80 ans ou plus	
Patients traités de façon concomitante par du vérapamil	220 mg de dabigatran étexilate par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour
<u>Réduction posologique à envisager</u>	
Patients âgés de 75 à 80 ans	
Patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min)	La dose quotidienne de dabigatran étexilate de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement
Patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien	
Autres patients présentant un risque augmenté de saignement	

Pour la TVP/EP, la recommandation relative à l'utilisation de la dose de 220 mg de dabigatran étexilate, 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 étexilate, 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'embolie systémique associée à une fibrillation atriale ou pour la TVP/EP.

Évaluation de la fonction rénale avant et pendant le traitement par dabigatran étexilate

Pour tous les patients et en particulier chez les sujets âgés (plus de 75 ans), étant donné que l'insuffisance rénale peut être fréquente dans ce groupe d'âge :

- Avant l'initiation d'un traitement par dabigatran étexilate, 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).
- La fonction rénale doit également être 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).

Exigences supplémentaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans :

- La fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par dabigatran étexilate 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 à utiliser pour évaluer la fonction rénale (ClCr en mL/min) est celle de Cockcroft-Gault.

Durée d'utilisation

La durée d'utilisation du dabigatran étexilate dans les indications de prévention des AVC/ES liés à la FA, de TVP et d'EP sont présentées au tableau 3.

Tableau 3 : Durée d'utilisation dans la prévention des AVC/ES liés à la FA et la TVP/EP

Indication	Durée d'utilisation
Prévention des AVC/ES liés à la FA	Le traitement doit être poursuivi sur le long terme.
TVP/EP	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.

Dose oubliée

Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran étexilate 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.

Arrêt du dabigatran étexilate

Le traitement par dabigatran étexilate ne doit pas être arrêté sans l'avis d'un médecin. Les patients doivent être informés qu'il leur faut contacter leur médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une dyspepsie, apparaissent (voir rubrique 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate :

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer le dabigatran étexilate 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 du dabigatran étexilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK) :

L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la ClCr, comme suit :

- $\text{ClCr} \geq 50 \text{ mL/min}$, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate
- $\text{ClCr} \geq 30 < 50 \text{ mL/min}$, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate

Le dabigatran étexilate pouvant influencer l'international normalised ratio (INR), l'INR reflètera davantage l'effet des AVK lorsque le dabigatran étexilate aura été interrompu depuis au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran étexilate :

Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran étexilate peut être administré dès que l'INR est < 2,0.

Cardioversion (prévention des AVC/ES liés à la FA)

Les patients peuvent rester sous dabigatran étexilate lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion.

Ablation par cathéter de la fibrillation atriale (prévention des AVC/ES liés à la FA)

Aucune donnée n'est disponible concernant le traitement par dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour.

Intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose de stent (prévention des AVC/ES liés à la FA)

Les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent peuvent être traités par dabigatran étexilate en association avec des antiagrégants plaquettaires lorsque l'hémostase est atteinte (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Sujets âgés

Pour les modifications posologiques dans cette population, voir tableau 2 ci-dessus.

Patients présentant un risque hémorragique

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 potentiels chez un patient donné (voir tableau 2 ci-dessus). 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 réduite 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 diminution de la dose peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur (voir tableau 2 ci-dessus et rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$), le traitement par dabigatran étexilate est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($\text{ClCr } 50 \text{--} 80 \text{ mL/min}$). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr } 30 \text{--} 50 \text{ mL/min}$), la dose recommandée de dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) tels que l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil

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).

Des réductions de la posologie chez les patients traités en même temps par du vérapamil (voir tableau 2 ci-dessus et rubriques 4.4 et 4.5). Dans ce cas, le dabigatran étexilate et le vérapamil doivent être pris simultanément.

Poids

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

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du dabigatran étexilate dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FANV.

Traitements des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques

Chez les patients pédiatriques atteints d'ETEV, le traitement doit être instauré après traitement par un anticoagulant par voie parentérale d'au moins 5 jours. Pour la prévention des récidives d'ETEV, le traitement doit également être instauré après le traitement précédent.

Les gélules de dabigatran étexilate doivent être prises deux fois par jour (matin et soir) à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle d'administration doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée de dabigatran étexilate en gélules dépend du poids et de l'âge du patient, conformément au tableau 4. Au cours du traitement, cette dose devra être ajustée en fonction du poids et de l'âge du patient.

Aucune recommandation ne peut être donnée quant aux associations de poids et d'âge non reprises dans le tableau posologique.

Tableau 4 : Dose individuelle et dose quotidienne totale de dabigatran étexilate en milligrammes (mg) en fonction du poids du patient en kilogrammes (kg) et de son âge en années

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en années		
11 à < 13	8 à < 9	75	150
13 à < 16	8 à < 11	110	220
16 à < 21	8 à < 14	110	220
21 à < 26	8 à < 16	150	300
26 à < 31	8 à < 18	150	300
31 à < 41	8 à < 18	185	370
41 à < 51	8 à < 18	220	440
51 à < 61	8 à < 18	260	520
61 à < 71	8 à < 18	300	600
71 à < 81	8 à < 18	300	600
> 81	10 à < 18	300	600

Doses individuelles nécessitant l'association de plusieurs gélules :

300 mg : 2 gélules de 150 mg ou

	4 gélules de 75 mg
260 mg :	1 gélule de 110 mg plus 1 gélule de 150 mg ou 1 gélule de 110 mg plus 2 gélules de 75 mg
220 mg :	2 gélules de 110 mg
185 mg :	1 gélule de 75 mg plus 1 gélule de 110 mg
150 mg :	1 gélule de 150 mg ou 2 gélules de 75 mg

Évaluation de la fonction rénale avant et pendant le traitement

Avant l’instauration du traitement, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être calculé au moyen de la formule de Schwartz (méthode utilisée pour le dosage de la créatinine à vérifier auprès du laboratoire local).

Le traitement par dabigatran étexilate est contre-indiqué chez les patients pédiatriques présentant un DFGe < 50 mL/min/1,73 m² (voir rubrique 4.3).

La dose prescrite aux patients présentant un DFGe supérieur ou égal à 50 mL/min/1,73 m² doit être déterminée selon le tableau 4.

Pendant le traitement, la fonction rénale doit être évaluée dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (par exemple, hypovolémie, déshydratation, association avec certains médicaments, etc.).

Durée d'utilisation

La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation du profil bénéfice/risque.

Dose oubliée

Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran étexilate 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 jamais prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Arrêt du dabigatran étexilate

Le traitement par dabigatran étexilate ne doit pas être arrêté sans l’avis d’un médecin. Les patients ou leurs aidants doivent être informés qu’il leur faut contacter le médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu’une dyspepsie, apparaissent (voir rubrique 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d’attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d’un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate :

Il convient d’arrêter l’anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer le dabigatran étexilate 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 du dabigatran étexilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK) :

Les patients doivent commencer à prendre les AVK 3 jours avant l’arrêt du dabigatran étexilate.

Le dabigatran étexilate pouvant influencer l’international normalised ratio (INR), l’INR reflètera davantage l’effet des AVK lorsque le dabigatran étexilate aura été interrompu depuis au moins deux

jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran étexilate :

Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran étexilate peut être administré dès que l'INR est < 2,0.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré par voie orale.

Les gélules 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) chez l'adulte
- DFGe < 50 mL/min/1,73 m² chez les patients pédiatriques
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale 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 ophtalmologique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artéioveineuses, 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 suivantes : changement de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2), administration d'une HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel ou administration d'une HNF pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale (voir rubrique 4.5)
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants de la P-gp : le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, la dronédarone et l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (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

Risque hémorragique

Le dabigatran étexilate doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments altérant l'hémostase par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Au cours du traitement, 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.

Chez l'adulte, 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, à savoir l'idarucizumab, est disponible. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran. Chez les patients adultes, les autres options possibles sont l'administration de sang total frais ou de plasma frais congelé, de concentré de facteurs de coagulation (activés ou non activés), de facteur VIIa recombinant ou de concentrés plaquettaires (voir également rubrique 4.9).

Dans des études cliniques, le dabigatran étexilate a été associé à des taux plus élevés de saignement gastro-intestinal (GI) majeur. Un risque accru a été observé chez les personnes âgées (≥ 75 ans) pour la posologie de 150 mg deux fois par jour. D'autres facteurs de risque (voir également tableau 5) comprennent l'administration concomitante d'antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-œsophagien.

Facteurs de risque

Le tableau 5 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique.

Tableau 5 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique

	Facteur de risque
Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Âge ≥ 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<p><u>Majeur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale modérée chez les patients adultes (ClCr 30-50 mL/min) Inhibiteurs puissants de la P-gp (voir rubriques 4.3 et 4.5) Traitement concomitant avec un inhibiteur faible à modéré de la P-gp (par exemple, amiodarone, vérapamil, quinidine et ticagrélor ; voir rubrique 4.5) <p><u>Mineur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Faible poids (< 50 kg) chez les patients adultes
Interactions pharmacodynamiques (voir rubrique 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> AAS et autres antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel AINS ISRS ou IRSNA Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	<ul style="list-style-type: none"> Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation Thrombopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes Biopsie récente, traumatisme majeur Endocardite bactérienne Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien

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

L'administration concomitante de dabigatran étexilate et d'inhibiteurs de la P-gp n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques, mais pourrait augmenter le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

Précautions et prise en charge du risque hémorragique

Pour la prise en charge des complications hémorragiques, voir également rubrique 4.9.

Évaluation du profil bénéfice/risque

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. Le dabigatran étexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.

Les données cliniques concernant les patients pédiatriques présentant des facteurs de risque,

notamment les patients présentant une méningite active, une encéphalite ou un abcès intracrânien (voir rubrique 5.1), sont limitées. Chez ces patients, le dabigatran étexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice attendu est supérieur au risque de saignement.

Surveillance clinique étroite

Une surveillance étroite à la 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 tableau 5 ci-dessus). Une attention particulière est requise lorsque le dabigatran étexilate est administré conjointement à du vérapamil, de l'amiodarone, de la quinidine ou de la clarithromycine (inhibiteurs de la P-gp) et en particulier en cas de saignement, notamment chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée (voir rubrique 4.5).

Une surveillance étroite à la recherche de signes d'hémorragies est recommandée chez les patients traités concomitamment avec des AINS (voir rubrique 4.5).

Arrêt du dabigatran étexilate

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

En cas de survenue d'une hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté, l'origine des saignements recherchée et l'utilisation de l'agent de réversion spécifique (idarucizumab) peut être envisagée chez les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

Utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons

L'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être envisagée pour prévenir une hémorragie GI. Chez les patients pédiatriques, les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de la pompe à protons doivent être suivies.

Analyse des paramètres de coagulation

Bien que, d'une façon générale, l'utilisation de ce médicament ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine, la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile en présence de facteurs de risque additionnels pour déceler une exposition excessive au dabigatran.

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 leurs résultats doivent être interprétés avec prudence (voir rubrique 5.1) en raison de la variabilité entre les tests.

La mesure de l'INR (international normalised ratio) n'est pas fiable chez les patients traités par dabigatran étexilate, et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. De ce fait, la mesure de l'INR ne doit pas être pratiquée.

Le tableau 6 montre les valeurs seuils, à l'état résiduel, des tests de la coagulation pouvant être associées à un risque accru de saignement chez les patients adultes. Les seuils respectifs pour les patients pédiatriques sont inconnus (voir rubrique 5.1).

Tableau 6 : Tests de la coagulation (valeurs résiduelles) pouvant être associés à un risque accru de saignement chez les patients adultes.

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

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 (LSN) selon les fourchettes de référence de chaque laboratoire.

Actes chirurgicaux et interventions

Les patients sous dabigatran étexilate 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 étexilate dans le cas d’interventions chirurgicales.

Les patients peuvent poursuivre le dabigatran étexilate lors d’une cardioversion. Aucune donnée n’est disponible concernant le traitement par dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour chez les patients bénéficiant d’une ablation par cathéter de la fibrillation atriale (voir rubrique 4.2).

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

Le dabigatran étexilate doit être provisoirement arrêté. L’agent de réversion spécifique du dabigatran (idarucizumab) est disponible pour les patients adultes lorsqu’une réversion rapide de l’effet anticoagulant est requise. L’efficacité et la sécurité de l’idarucizumab n’ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L’hémodialyse permet d’éliminer le dabigatran.

La réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Le traitement par dabigatran étexilate peut être réintroduit 24 heures après l’administration d’idarucizumab si l’état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Chirurgie/ interventions en urgence différée

Le dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé.

Le tableau 7 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients adultes.

Tableau 7 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients adultes

Fonction rénale (ClCr en mL/min)	Demi-vie estimée (heures)	Le dabigatran étexilate doit être arrêté 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)

Le tableau 8 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients pédiatriques.

Tableau 8 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients pédiatriques

Fonction rénale (DFGe en mL/min/1,73 m ²)	Le dabigatran doit être arrêté avant une chirurgie programmée
> 80	24 heures avant
50 – 80	2 jours avant
< 50	Ces patients n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.3).

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire

Les interventions telles qu'une rachianesthésie peuvent nécessiter une hémostase complète.

Le risque d'hématome rachidien ou épidual peut être augmenté en cas de geste traumatique ou répété et en cas d'utilisation prolongée de cathéters périduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté pour administrer la première dose de dabigatran étexilate. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidual est requise chez ces patients.

Phase post-opératoire

Le traitement par dabigatran étexilate doit être repris/débuté 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 fonction rénale diminuée (voir également tableau 5), 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 sécurité du dabigatran étexilate chez ces patients qui doivent donc être traités avec prudence.

Chirurgie pour fracture de hanche

Il n'existe pas de donnée concernant l'administration du dabigatran étexilate chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour fracture de hanche. Le traitement n'est donc pas recommandé.

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 dabigatran étexilate n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

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

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), dont le dabigatran étexilate, ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Infarctus du myocarde (IM)

Dans l'étude de phase III RE-LY (prévention des AVC/ES liés à la FA, voir rubrique 5.1), le taux global d'IM a été respectivement de 0,82 %, 0,81 % et 0,64 % par an dans les groupes dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran étexilate 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.

Dans les trois études de phase III sur la TVP/EP, contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IDM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran étexilate 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 étexilate au placebo, le taux d'IDM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran étexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo.

Patients atteints de cancer évolutif (TVP/EP, ETEV chez les patients pédiatriques)

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancer évolutif. Les données sur l'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques atteints de cancer évolutif sont limitées.

Population pédiatrique

Chez certains patients pédiatriques très spécifiques (p. ex., patients présentant une maladie de l'intestin grêle pouvant altérer l'absorption), l'utilisation d'un anticoagulant par voie parentérale doit être envisagée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions avec des transporteurs

Le dabigatran étexilate est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (voir tableau 9) devrait augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran.

Bien que non définie spécifiquement, 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. Des diminutions de la posologie peuvent être nécessaires en cas d'association avec certains inhibiteurs de la P-gp (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1).

Tableau 9 : Interactions avec des transporteurs

<u>Inhibiteurs de la P-gp</u>	
<i>Utilisation concomitante contre-indiquée (voir rubrique 4.3)</i>	
Kétoconazole	Le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la C _{max} du dabigatran respectivement de 2,38 fois et de 2,35 fois après une dose orale unique de 400 mg, et respectivement de 2,53 fois et 2,49 fois après des doses orales multiples de 400 mg de kétoconazole, une fois par jour.
Dronédarone	Lorsque le dabigatran étexilate et la dronedarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la Cmax du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4 fois et 2,3 fois respectivement, après administration multiple de dronedarone à 400 mg deux fois par jour, et d'environ 2,1 fois et 1,9 fois respectivement, après une dose unique de 400 mg.
Itraconazole, ciclosporine	Compte tenu des résultats <i>in vitro</i> , un effet similaire à celui obtenu avec le kétoconazole peut être attendu.
Glécaprévir/ pibrentasvir	L'utilisation concomitante de dabigatran etexilate avec l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (inhibiteurs de la P-gp) augmente l'exposition au dabigatran et peut augmenter le risque de saignement.
<i>Utilisation concomitante non recommandée</i>	
Tacrolimus	Il a été observé avec le tacrolimus, <i>in vitro</i> , 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 étexilate associé au tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées avec un autre substrat de la P-gp (évérolimus) 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.
<i>Prudence à exercer en cas d'utilisation concomitante (voir rubriques 4.2 et 4.4)</i>	
Vérapamil	Lorsque le dabigatran étexilate (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).

	<p>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 étexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 2,8 fois et de l'ASC d'environ 2,5 fois). L'effet a été progressivement diminué lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 1,9 fois et de l'ASC d'environ 1,7 fois) ou lors de l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la C_{max} d'environ 1,6 fois et de l'ASC d'environ 1,5 fois).</p> <p>Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après la prise de dabigatran étexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 1,1 fois et de l'ASC d'environ 1,2 fois). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures.</p>
Amiodarone	Lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate 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 1,6 fois et 1,5 fois. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la possibilité d'une interaction persiste pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Quinidine	La quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1 000 mg. Le dabigatran étexilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3 ^e jour avec ou sans quinidine. L'ASC _{t,ss} et la $C_{max,ss}$ du dabigatran étaient augmentées en moyenne respectivement de 1,53 fois et 1,56 fois avec l'utilisation concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Clarithromycine	Lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que le dabigatran étexilate chez des volontaires sains, une augmentation de l'ASC d'environ 1,19 fois et de la C_{max} d'environ 1,15 fois a été observée.
Ticagrélor	<p>Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran étexilate a été administrée simultanément avec une dose de charge de 180 mg de ticagrélor, l'ASC et la C_{max} du dabigatran ont augmenté respectivement de 1,73 fois et 1,95 fois. Après des doses multiples de ticagrélor de 90 mg deux fois par jour, l'augmentation de l'exposition au dabigatran est respectivement de 1,56 fois et 1,46 fois pour la C_{max} et l'ASC.</p> <p>Une administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrélor et de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre) augmente les valeurs d'ASC_{t,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran respectivement de 1,49 fois et 1,65 fois, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Quand une dose de charge de 180 mg de ticagrélor est donnée 2 heures après l'administration de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre), l'augmentation des valeurs d'ASC_{t,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran se réduit à 1,27 fois et 1,23 fois respectivement, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Cette prise décalée est recommandée pour démarrer l'administration de ticagrélor avec une dose de charge.</p> <p>L'administration concomitante de 90 mg de ticagrélor 2 fois par jour (dose d'entretien) et de 110 mg de dabigatran étexilate augmente les valeurs ajustées d'ASC_{t,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran de respectivement 1,26 fois et 1,29 fois, par rapport au dabigatran étexilate administré seul.</p>
Posaconazole	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 le dabigatran étexilate est administré de façon concomitante au posaconazole.

Inducteurs de la P-gp

Utilisation concomitante devant être évitée

tels que Rifampicine, Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), Carbamazépine ou Phénytoïne	<p>L'administration concomitante devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran.</p> <p>Un pré-traitement de rifampicine, inducteur puissant, à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué le pic total de dabigatran et l'exposition totale respectivement de 65,5 et 67 %. Au 7^e 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.</p>
--	--

Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir

Utilisation concomitante non recommandée

tels que Ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase	Ils 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 le dabigatran étexilate.
---	---

Substrat de la P-gp

Digoxine	Dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate 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.
----------	--

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 le dabigatran étexilate : anticoagulants tels que les héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), thrombolytiques, antivitamines 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 ticagrélor, le dextran et la sulfapyridine (voir rubrique 4.4).

À partir des données limitées recueillies dans l'étude de phase III RE-LY (voir rubrique 5.1), 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 étexilate et la warfarine, d'environ 2,5 fois, principalement en cas de changement d'un anticoagulant pour un autre (voir rubrique 4.3). En outre, un traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, AAS ou clopidogrel, pouvait environ doubler le risque d'hémorragie majeure à la fois avec le dabigatran étexilate et la warfarine (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 ou pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale (voir rubrique 4.3).

Tableau 10 : Interactions avec les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

AINS	Les AINS administrés pour une analgésie de courte durée n'ont pas été associés à une augmentation du risque hémorragique en cas d'administration avec le dabigatran étexilate. En administration prolongée dans l'étude RE-LY, les AINS ont augmenté le risque hémorragique d'environ 50 % pour le dabigatran étexilate et la warfarine.
Clopidogrel	Chez de jeunes hommes volontaires sains, l'administration concomitante de dabigatran étexilate et de clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire par rapport au clopidogrel en monothérapie. De plus, les valeurs d'ASC _{t,ss} et de C _{max,ss} du dabigatran ainsi que les tests de la coagulation mesurant l'effet du dabigatran, ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurant l'effet du clopidogrel n'ont quasiment pas été modifiés entre le traitement combiné et les monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, les valeurs d'ASC _{t,ss} et de C _{max,ss} du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (voir rubrique 4.4).
AAS	L'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran étexilate 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).
HBPM	L'utilisation concomitante d'HBPM, telle que l'énoxaparine, et de dabigatran étexilate 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 étexilate seul (dose unique de 220 mg). Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran étexilate associée à un pré-traitement par énoxaparine par rapport à celle observée après un traitement par dabigatran étexilate 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.

Autres interactions

Tableau 11 : Autres interactions

<u><i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine (ISRN)</i></u>	
ISRS, ISRN	Les ISRS et les ISRN ont augmenté le risque de saignement dans l'étude RE-LY, dans tous les groupes de traitement.
<u><i>Substances influençant le pH gastrique</i></u>	
Pantoprazole	Une diminution d'environ 30 % de l'ASC du dabigatran 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 dabigatran étexilate et de ranitidine.

Interactions liées au profil métabolique du dabigatran étexilate et du dabigatran

Le dabigatran étexilate 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.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par Pradaxa.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Pradaxa chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain 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 doit être interrompu au cours du traitement avec Pradaxa.

Fertilité

Aucune donnée disponible chez l'être humain.

Dans des études chez l'animal, un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation des pertes pré-implantatoires chez les femelles exposées à 70 mg/kg (représentant un taux d'exposition plasmatique 5 fois plus élevé par rapport à celui des patients). Aucun autre effet sur la fertilité des femelles n'a été observé. La fertilité des mâles n'a pas été affectée. À des doses toxiques pour les mères (représentant une exposition plasmatique 5 à 10 fois supérieure à celle des patients), une diminution du poids corporel des fœtus et de la viabilité embryofœtale ainsi qu'une augmentation des modifications fœtales ont été observées 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

Le dabigatran étexilate n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le dabigatran étexilate a été évalué dans des essais cliniques menés chez approximativement 64 000 patients au total, parmi lesquels environ 35 000 patients ont reçu le dabigatran étexilate.

Au total, environ 9 % des patients traités dans le cadre 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'embolie systémique (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 événements les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenus chez environ 14 % des patients traités à court terme dans le cadre 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'embolie systémique, et chez 14,4 % des patients adultes traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude REMEDY (patients adultes) sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RESONATE (patients adultes).

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 13 à 17 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 une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 12 présente les effets indésirables identifiés lors des études et dans les données post-marketing dans les indications 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'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe (SOC) et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 12 : Effets indésirables

		Fréquence		
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'embolie systémique chez les patients atteints 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	
Neutropénie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	
Agranulocytose	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	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			
Épistaxis	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales			
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleurs abdominales	Rare	Fréquent	Peu fréquent
Diarrhée	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Dyspepsie	Rare	Fréquent	Fréquent
Nausée	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'œsophage	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Gastro-œsophagite	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphagie	Rare	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires			
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de lalanine aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Hémorragie cutanée	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Alopécie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Hémarthrose	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Hémorragie du tractus uro-génital, incluant l'hématurie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Hémorragie au site d'injection	Rare	Rare	Rare
Hémorragie au site d'un cathéter	Rare	Rare	Rare
Sécrétion sanguine	Rare	-	

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Hémorragie traumatique	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Rare	Rare	Rare
Hématome post-interventionnel	Peu fréquent	-	-
Hémorragie post-interventionnelle	Peu fréquent	-	-
Anémie postopératoire	Rare	-	-
Sécrétion post-interventionnelle	Peu fréquent	-	-
Sécrétion de la plaie	Peu fréquent	-	-
Actes médicaux et chirurgicaux			
Drainage de la plaie	Rare	-	-
Drainage post-interventionnel	Rare	-	-

Description de certains effets indésirables

Réactions hémorragiques

En raison du mode d'action pharmacologique, l'utilisation du dabigatran étexilate peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou visible d'un tissu ou d'un organe. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris l'issue fatale) seront différents en fonction du site et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Dans des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple gastro-intestinales, uro-génitales) ont été plus fréquemment observés lors d'un traitement à long terme par dabigatran étexilate comparé à un traitement par AVK. C'est pourquoi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire évaluant l'hémoglobine/hématocrite peuvent aider à déceler les saignements occultes. Le risque de saignement peut être accru dans certains groupes de patients, notamment les patients présentant une insuffisance rénale modérée et/ou sous traitement concomitant influençant l'hémostase ou par des inhibiteurs puissants de la P-gp (voir rubrique 4.4 Risque hémorragique). Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, un étourdissement, des maux de tête ou un gonflement inexpliqué, une dyspnée et un choc inexpliqué.

Des complications hémorragiques connues, telles qu'un syndrome des loges, une insuffisance rénale aiguë suite à une hypoperfusion et une néphropathie liée aux anticoagulants chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants, ont été rapportées avec le dabigatran étexilate. Il convient dès lors d'envisager la possibilité d'une hémorragie lorsque l'on évalue l'état d'un patient sous anticoagulant. Pour les patients adultes, il existe un agent de réversion spécifique du dabigatran, l'idarucizumab, disponible en cas de saignement incontrôlable (voir rubrique 4.9).

Prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique

Le tableau 13 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 13 : Nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables hémorragiques

	Dabigatran étexilate 150 mg une fois par jour N (%)	Dabigatran étexilate 220 mg une fois par jour N (%)	Énoxaparine N (%)
Traités	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (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)

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque

Le tableau 14 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'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale.

Tableau 14 : Événements hémorragiques au cours d'une étude évaluant la prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale

	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
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	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Hémorragies de tout type	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Les patients randomisés dans le groupe dabigatran étexilate 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 étexilate aux deux doses présentait également un taux global de saignements significativement plus faible. Les patients affectés par randomisation à un traitement par dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement inférieur d'hémorragies majeures par rapport aux patients sous warfarine (hazard ratio de 0,81 [$p = 0,0027$]). Les patients randomisés dans le groupe dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement plus élevé d'hémorragies GI majeures par rapport aux patients sous warfarine (hazard ratio de 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'embolie systémique ainsi que la diminution du risque d'hémorragie intracrânienne 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 antiagrégants plaquettaires 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 étexilate.

Traitement des TVP et des EP et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (traitement de la TVP/EP)

Le tableau 15 présente les événements hémorragiques survenus au cours des études pivots poolées

RECOVER et RECOVER II portant sur le traitement de la TVP et de l'EP. Au cours des études poolées, les critères principaux de sécurité (hémorragie majeure, hémorragie majeure ou cliniquement significative et hémorragie de tout type) ont été significativement inférieurs par rapport à la warfarine à un niveau alpha nominal de 5 %.

Tableau 15 : Événements hémorragiques survenus au cours des études RECOVER et RECOVER II portant sur le traitement de la TVP et de l'EP

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

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

Le tableau 16 présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot REMEDY portant sur la prévention de la TVP et de l'EP. Certains événements hémorragiques (événements hémorragiques majeurs [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 étexilate par rapport à ceux traités par la warfarine.

Tableau 16 : Événements hémorragiques survenus au cours de l'étude REMEDY portant sur la prévention de la TVP et de l'EP

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine	Hazard ratio <i>vs</i> 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 hazard ratio ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu dans l'une ou l'autre des cohortes/avec l'un ou l'autre des traitements.

Le tableau 17 présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RESONATE portant sur la prévention de la TVP et de l'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 dabigatran étexilate.

Tableau 17 : Événements hémorragiques survenus au cours de l'étude RESONATE portant sur la prévention de la TVP et de l'EP

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo	Hazard ratio <i>vs</i> placebo (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	684	659	
Événements hémorragiques majeurs	2 (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 hazard ratio ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu avec l'un ou l'autre traitement.

Agranulocytose et neutropénie

De très rares cas d'agranulocytose et de neutropénie ont été observés après la commercialisation du

dabigatran étexilate. Ces effets indésirables ayant été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance à partir d'une population de taille inconnue, leur fréquence ne peut être établie de manière fiable. Le taux d'événements déclarés a été estimé à 7 événements par million de patients-années pour l'agranulocytose, et à 5 événements par million de patients-années pour la neutropénie.

Population pédiatrique

La sécurité du dabigatran étexilate dans le traitement des ETEV et la prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques a été étudiée dans le cadre de deux essais de phase III (DIVERSITY et 1160.108). Au total, 328 patients pédiatriques ont reçu du dabigatran étexilate. Les patients ont reçu une formulation de dabigatran étexilate adaptée à leur âge, à des doses calculées en fonction de leur âge et de leur poids.

Le profil de sécurité attendu chez l'enfant devrait être globalement comparable à celui des adultes.

Au total, 26 % des patients pédiatriques traités par dabigatran étexilate pour un ETEV ou en prévention de récidives d'ETEV ont présenté des effets indésirables.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 18 présente les effets indésirables identifiés lors des études portant sur le traitement des ETEV et sur la prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques. Ils sont classés par système classe organe (SOC) et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 18 : Effets indésirables

	Fréquence
Système classe organe/terme préférentiel	Traitement des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Fréquent
Diminution de l'hémoglobinémie	Peu fréquent
Thrombopénie	Fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Neutropénie	Peu fréquent
Agranulocytose	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Rash	Fréquent
Prurit	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
Angio-œdème	Fréquence indéterminée
Urticaire	Fréquent
Bronchospasme	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hématome	Fréquent
Hémorragie	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Épistaxis	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent

Douleurs abdominales	Peu fréquent
Diarrhée	Fréquent
Dyspepsie	Fréquent
Nausée	Fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Fréquence indéterminée
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'œsophage	Fréquence indéterminée
Gastro-œsophagite	Peu fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Dysphagie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquence indéterminée
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie cutanée	Peu fréquent
Alopécie	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Hémarthrose	Fréquence indéterminée
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	Fréquence indéterminée
Hémorragie au site d'un cathéter	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Hémorragie traumatique	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Fréquence indéterminée

Réactions hémorragiques

Dans les deux essais de phase III portant sur l'indication de traitement des ETEV et de prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques, au total, 7 patients (2,1 %) ont présenté un événement hémorragique majeur, 5 patients (1,5 %) un événement hémorragique non majeur mais cliniquement pertinent et 75 patients (22,9 %) un événement hémorragique mineur. D'une manière générale, les événements hémorragiques étaient plus fréquents dans le groupe d'âge le plus élevé (12 à < 18 ans : 28,6 %) que dans les groupes d'âge inférieurs (0 à < 2 ans : 23,3 % ; 2 à < 12 ans : 16,2 %). Des saignements majeurs ou sévères peuvent conduire à une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès, indépendamment de la localisation.

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 déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'administration de doses de dabigatran étexilate supérieures à celles recommandées expose le patient 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 répétées du TT dilué permettent de prévoir le moment où certains niveaux de concentration du dabigatran seront atteints (voir rubrique 5.1).

Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par dabigatran étexilate. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. 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).

Prise en charge des complications hémorragiques

En cas de complication hémorragique, le traitement par dabigatran étexilate doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. 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.

Chez les patients adultes, dans les situations où une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, l'agent de réversion spécifique (idarucizumab), qui inhibe les effets pharmacodynamiques du dabigatran, est disponible. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) ou de facteur VIIa recombinant peut être envisagée. Il existe des données expérimentales en faveur du rôle de ces médicaments pour inverser l'effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilité 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 thrombopénie existante, ou si des antiagrégants plaquettaires 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, inhibiteurs directs de la thrombine, Code ATC : B01AE07

Mécanisme d'action

Le dabigatran étexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran étexilate 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 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 étexilate 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, qui peut être comparée 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 6), supérieurs au 90^e percentile sont considérés comme étant associés à un risque accru de saignement.

Prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique

À l'état d'équilibre (c'est-à-dire après 3 jours de traitement), la moyenne géométrique de la concentration plasmatique de dabigatran au pic, mesurée environ 2 heures après l'administration de 220 mg de dabigatran étexilate, était de 70,8 ng/mL, dans une fourchette de 35,2-162 ng/mL (25^e-75^e percentile). La moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle d'administration (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 (25^e-75^e 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 étexilate à la dose de 150 mg une fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle d'administration, était en moyenne de 47,5 ng/mL, dans une fourchette de 29,6-72,2 ng/mL (25^e-75^e percentile).

Chez les patients traités par le dabigatran étexilate 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 90^e percentile de la concentration plasmatique du dabigatran, mesurée à l'état résiduel (20-28 heures après la prise de la dernière dose), était de 67 ng/mL (voir rubriques 4.4 et 4.9),
- le 90^e 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 étexilate à la dose de 220 mg une

fois par jour pour la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA)

À l'état d'équilibre, la moyenne géométrique de la concentration plasmatique de dabigatran au pic, mesurée environ 2 heures après l'administration de 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour, était de 175 ng/mL, dans une fourchette de 117-275 ng/mL (25^e-75^e percentile). La moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée le matin, à la fin de l'intervalle d'administration (soit 12 heures après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), était en moyenne de 91,0 ng/mL, dans une fourchette de 61,0 à 143 ng/mL (25^e-75^e percentile).

Chez les patients présentant une FANV traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique par le dabigatran étexilate à la dose de 150 mg deux fois par jour :

- le 90^e 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 90^e percentile observé (allongement de l'ECT 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 90^e percentile observé.

Traitement des TVP et des EP, et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)

Chez les patients traités pour TVP et EP par dabigatran étexilate 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 d'administration (soit 12 heures après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), a été de 59,7 ng/mL, dans une fourchette de 38,6 à 94,5 ng/mL (25^e au 75^e percentile). Pour le traitement de la TVP et de l'EP par le dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour,

- le 90^e 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 146 ng/mL,
- un ECT à l'état résiduel (10 à 16 heures après la prise de la dernière dose) augmenté d'environ 2,3 fois par rapport à la valeur initiale correspond au 90^e percentile observé (allongement de l'ECT de 74 secondes),
- le 90^e 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 étexilate deux fois par jour.

Efficacité et sécurité cliniques

Origine ethnique

Aucune différence ethnique cliniquement pertinente entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois n'a été observée.

Essais cliniques dans la prophylaxie des ETEV après chirurgie majeure pour pose de prothèse articulaire totale

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 75 ou 110 mg de dabigatran étexilate 1 à 4 heures après la

fin de l'intervention chirurgicale, puis 150 ou 220 mg une fois par jour les jours suivants une fois l'hémostase bien contrôlée, 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, 2 076 patients (genou) et 3 494 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 220 mg et 150 mg de dabigatran étexilate était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur les ETEV totaux et décès toutes causes. L'estimation ponctuelle de l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV à la posologie de 150 mg a montré un effet légèrement inférieur à celui de l'énoxaparine (tableau 19). Les résultats ont été meilleurs à la posologie de 220 mg, pour laquelle l'estimation ponctuelle de l'incidence des ETEV majeurs a révélé un effet de Pradaxa légèrement supérieur à celui de l'énoxaparine (tableau 19).

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 (5 539 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 19.

Le tableau 20 présente les résultats du critère principal ETEV totaux et décès toutes causes.

Le tableau 21 expose les résultats des événements hémorragiques majeurs validés.

Tableau 19 : 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 étexilate 220 mg une fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg une fois par jour	Énoxaparine 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 20 : 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 étexilate 220 mg une fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg une fois par jour	Énoxaparine 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 21 : Événements hémorragiques majeurs en fonction des traitements lors de chacune des études RE-MODEL et RE-NOVATE.

Essai	Dabigatran étexilate 220 mg une fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg une fois par jour	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités, N	1 146	1 163	1 154
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'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque

La démonstration de l'efficacité clinique du dabigatran étexilate 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 étexilate (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'embolie systémique. L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le dabigatran étexilate était non inférieur à la warfarine dans la diminution de la survenue du critère d'évaluation composite d'AVC et d'embolie systémique. La supériorité statistique a également été analysée.

Dans l'étude RE-LY, 18 113 patients ont été randomisés au total : ils avaient un âge moyen de 71,5 ans et présentaient un score CHADS₂ moyen de 2,1. Cette population de patients comprenait 64 % d'hommes, 70 % de Caucasiens et 16 % d'Asiatiques. Pour les patients randomisés dans le groupe warfarine, le pourcentage moyen du temps de l'étude durant lequel l'INR s'est trouvé dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) était de 64,4 % (médiane 67 %).

L'étude RE-LY a permis de démontrer que le dabigatran étexilate, 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'embolie systémique 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 étexilate 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine (hazard ratio de 1,29 ; p = 0,0929 et de 1,27 ; p = 0,1240, respectivement). En améliorant le contrôle de l'INR, le bénéfice observé du dabigatran étexilate par rapport à la warfarine diminue.

Les tableaux 22 à 24 présentent le détail des principaux résultats de l'étude dans la population générale :

Tableau 22 : Analyse de la survenue du premier événement, AVC ou embolie systémique (critère d'évaluation principal) au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY.

	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
AVC et/ou embolie systémique			
Incidence (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Hazard ratio 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 23 : Analyse de la survenue du premier événement, AVC ischémique ou hémorragique au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY.

	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
AVC			
Incidence (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Hazard ratio vs warfarine (IC 95 %)	0,91 (0,74 ; 1,12)	0,64 (0,51 ; 0,81)	
Valeur de p	0,3553	0,0001	
Embolie systémique			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Hazard ratio 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)
Hazard ratio 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)
Hazard ratio 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 24 : 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 étexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
Mortalité toutes causes			
Incidence (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Hazard ratio 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)
Hazard ratio 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 25 à 26 présentent les résultats du critère principal d'efficacité et de sécurité dans les sous-populations.

Pour le critère principal, AVC et embolie systémique, 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 25 : Hazard ratio et IC à 95 % pour les AVC/embolie systémique par sous-groupe.

Critère	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour vs warfarine	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour vs warfarine
Âge (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'antiagrégants plaquettaires (AAS ou clopidogrel) a environ doublé les taux d'EHM à la fois avec le dabigatran étexilate et la warfarine. Aucun lien significatif entre les effets du traitement et les sous-groupes définis par la fonction rénale et le score CHADS₂ n'a été observé.

Tableau 26 : Hazard ratio et IC à 95 % pour les saignements majeurs par sous-groupe.

Critère	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour vs warfarine	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour vs warfarine
Âge (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 à long terme pour les patients ayant une fibrillation atriale traités par dabigatran et ayant participé à l'étude RE-LY)

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 étexilate 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 étexilate que celle attribuée en double aveugle dans l'essai RE-LY, pendant un maximum de 43 mois de suivi après RE-LY (durée moyenne totale de suivi RE-LY + RELY-ABLE : 4,5 ans). 5 897 patients ont été recrutés, ce qui représente 49 % des patients initialement randomisés pour recevoir le dabigatran étexilate 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 à long terme du dabigatran étexilate a été confirmé pour les deux doses étudiées, 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour. Aucune nouvelle donnée de sécurité n'a été observée.

Les taux de survenue des événements constituant des critères d'évaluation, y compris hémorragie majeure et autres événements hémorragiques, étaient cohérents avec ceux observés dans RE-LY.

Données issues des études non interventionnelles

Une étude non interventionnelle (GLORIA-AF) a recueilli prospectivement (dans sa seconde phase) des données de sécurité et d'efficacité, en conditions réelles d'utilisation, chez des patients atteints d'une FANV nouvellement diagnostiquée, traités par dabigatran étexilate. L'étude a inclus 4 859 patients sous dabigatran étexilate (55 % traités par 150 mg deux fois par jour, 43 % traités par 110 mg deux fois par jour, 2 % traités par 75 mg deux fois par jour). Les patients ont été suivis pendant 2 ans. Les scores CHADS₂ et HAS-BLED moyens étaient respectivement de 1,9 et 1,2. La durée moyenne du suivi en cours de traitement était de 18,3 mois. Un saignement majeur est survenu chez 0,97 pour 100 patients-années. Un saignement mettant en jeu le pronostic vital a été rapporté chez 0,46 pour 100 patients-années, une hémorragie intracrânienne chez 0,17 pour 100 patients-années et un saignement gastro-intestinal chez 0,60 pour 100 patients-années. Un accident vasculaire cérébral est survenu chez 0,65 pour 100 patients-années.

Par ailleurs, lors d'une étude non interventionnelle (Graham DJ et al., Circulation. 2015 ; 131 : 157-164) ayant inclus plus de 134 000 patients âgés atteints de FANV aux États-Unis (représentant plus de 37 500 patients-années de suivi sous traitement), le dabigatran étexilate (84 % des patients traités par 150 mg deux fois par jour et 16 % traités par 75 mg deux fois par jour) a été associé à une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (hazard ratio de 0,80 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,67-0,96), d'hémorragie intracrânienne (hazard ratio de 0,34 ; IC à 95 % 0,26-0,46) et de mortalité (hazard ratio de 0,86 ; IC à 95 % 0,77-0,96), et à une augmentation du risque

de saignement gastro-intestinal (hazard ratio de 1,28 ; IC à 95 % 1,14-1,44) en comparaison avec la warfarine. Aucune différence n'a été observée pour les saignements majeurs (hazard ratio de 0,97 ; IC à 95 % 0,88-1,07).

Ces observations réalisées en conditions réelles concordent avec le profil de sécurité et d'efficacité du dabigatran étexilate établi lors de l'étude RE-LY pour cette indication.

Patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose de stent

Une étude (de phase IIIb) prospective, randomisée, en ouvert, avec analyse en aveugle des critères (PROBE) visant à comparer une bithérapie par dabigatran étexilate (110 mg ou 150 mg deux fois par jour) plus clopidogrel ou ticagrélor (antagoniste de P2Y12) à une trithérapie par warfarine (ajustée à un INR compris entre 2,0 et 3,0) plus clopidogrel ou ticagrélor et AAS a été réalisée chez 2 725 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent (RE-DUAL PCI). Les patients étaient randomisés pour recevoir une bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour, une bithérapie avec dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour ou une trithérapie avec warfarine. Les patients âgés ne résidant pas aux États-Unis (≥ 80 ans pour tous les pays, ≥ 70 ans pour le Japon) étaient randomisés soit dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg soit dans le groupe trithérapie avec warfarine. Le critère principal était un critère combiné des hémorragies majeures selon la définition de l'ISTH ou d'événement hémorragique non majeur cliniquement pertinent.

L'incidence du critère principal était de 15,4 % (151 patients) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg contre 26,9 % (264 patients) dans le groupe trithérapie avec warfarine (hazard ratio de 0,52, IC à 95 % 0,42-0,63 ; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité et $p < 0,0001$ pour la supériorité) et 20,2 % (154 patients) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 150 mg contre 25,7 % (196 patients) dans le groupe trithérapie avec warfarine correspondant (hazard ratio de 0,72 ; IC à 95 % 0,58-0,88 ; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité et $p = 0,002$ pour la supériorité). Il apparaît dans l'analyse descriptive que les événements hémorragiques majeurs selon les critères TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) étaient moins nombreux dans les deux groupes bithérapie avec dabigatran étexilate que dans le groupe trithérapie avec warfarine : 14 événements (1,4 %) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg contre 37 événements (3,8 %) dans le groupe trithérapie avec warfarine (hazard ratio de 0,37 ; IC à 95 % 0,20-0,68 ; $p = 0,002$), et 16 événements (2,1 %) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 150 mg contre 30 événements (3,9 %) dans le groupe trithérapie avec warfarine correspondant (hazard ratio de 0,51 ; IC à 95 % 0,28-0,93 ; $p = 0,03$). Les deux groupes bithérapie avec dabigatran étexilate présentaient des taux plus faibles d'hémorragies intracrâniennes que le groupe trithérapie avec warfarine correspondant : 3 événements (0,3 %) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg contre 10 événements (1,0 %) dans le groupe trithérapie avec warfarine (hazard ratio de 0,30 ; IC à 95 % 0,08-1,07 ; $p = 0,06$), et 1 événement (0,1 %) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 150 mg contre 8 événements (1,0 %) dans le groupe trithérapie avec warfarine correspondant (hazard ratio de 0,12 ; IC à 95 % 0,02-0,98 ; $p = 0,047$). L'incidence du critère d'efficacité composite associant décès, événements thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou embolie systémique) ou revascularisation non prévue dans les deux groupes bithérapie avec dabigatran étexilate combinés était non inférieure à celle du groupe trithérapie avec warfarine (13,7 % contre 13,4 %, respectivement ; hazard ratio de 1,04 ; IC à 95 % 0,84-1,29 ; $p = 0,0047$ pour la non-infériorité). Il n'y avait pas de différence statistique pour les composantes individuelles des critères d'efficacité entre les deux groupes bithérapie avec dabigatran étexilate et le groupe trithérapie avec warfarine.

Cette étude a démontré que la bithérapie par dabigatran étexilate et un antagoniste de P2Y12 réduit significativement le risque d'hémorragie par rapport à la trithérapie avec warfarine, avec une non-infériorité pour le critère composite d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent.

Traitements TVP et des 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 étexilate (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 174,0 jours sans surveillance de la coagulation. Chez les patients recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle thérapeutique (INR 2,0 à 3,0) était de 60,6 %.

Les études ont démontré que le traitement par le dabigatran étexilate 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 hazard ratio).

Tableau 27 : 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 étexilate 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 %)
Hazard ratio vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1,09 (0,77 ; 1,54)	
Critères secondaires d'efficacité		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toutes causes	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 toutes causes	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Intervalle de confiance à 95 %	1,49 ; 2,62	1,52 ; 2,66

Prévention des récidives des TVP et des 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 étexilate 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 étexilate était comprise entre 6 et 36 mois (médiane : 534,0 jours). Chez les patients recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle thérapeutique (INR : 2,0 à 3,0) était de 64,9 %.

L'étude RE-MEDY a démontré que le traitement par le dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour était non inférieur à la warfarine (marge de non-infériorité : 2,85 pour le hazard ratio et 2,8 pour la différence de risque).

Tableau 28 : 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 étexilate 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 %)
Hazard ratio <i>vs</i> 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 <i>vs</i> warfarine (%)	0,4	
Intervalle de confiance à 95 %		
Marge de non-infériorité	2,8	
Critères d'efficacité secondaires		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toutes causes	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 toutes causes	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 étexilate *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 AVK. Le traitement programmé était 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour pendant six mois sans nécessité d'une surveillance.

L'étude RE-SONATE démontre la supériorité du dabigatran étexilate par rapport au placebo dans la prévention des récidives de TVP/EP symptomatiques incluant les décès inexplicés, avec une réduction du risque de 5,6 % à 0,4 % (réduction du risque relatif de 92 % d'après le hazard ratio) 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 étexilate par rapport au placebo.

L'étude a inclus un suivi observationnel de 12 mois après la fin de la période de traitement. L'effet du médicament étudié s'est prolongé après l'arrêt du traitement, et ce jusqu'à la fin de la phase de suivi, indiquant un maintien de l'effet initial du traitement par dabigatran étexilate. 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 étexilate et de 10,7 % dans le groupe placebo (hazard ratio de 0,61 [IC à 95 % : 0,42 à 0,88] ; $p = 0,0082$).

Tableau 29 : 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 étexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo
Patients traités	681	662
Récidives d'ETEV symptomatiques et mortalité associée	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Hazard ratio 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 toutes causes	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 toutes causes	0 (0)	2 (0,3 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,54	0,04 ; 1,09

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 étexilate 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 étexilate 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 étexilate tôt (c'est-à-dire au 3^e jour) après la chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Essais cliniques dans la prophylaxie des ETEV après chirurgie majeure pour pose de prothèse articulaire totale

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque

L'Agence européenne des médicaments 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 de prévention primaire des ETEV chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou et dans l'indication de prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FANV (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Traitement des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques

L'objectif de l'étude DIVERSITY était de démontrer l'efficacité et la sécurité du dabigatran étexilate, en comparaison au traitement de référence, dans le traitement des ETEV chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité randomisée, en ouvert, en groupes parallèles. Les patients inclus ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution buvable) de dabigatran étexilate (dose ajustée en fonction de l'âge et du poids), soit le traitement de référence, à savoir des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), des antagonistes de la vitamine K (AVK) ou du fondaparinux (1 patient âgé de 12 ans). Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant la résolution complète de la thrombose, l'absence de récidive de l'ETEV et l'absence de décès lié à un ETEV. Les critères d'exclusion incluaient la présence d'une méningite active, d'une encéphalite ou d'un abcès intracrânien.

Au total, 267 patients ont été randomisés. Parmi eux, 176 patients ont reçu le dabigatran étexilate et 90 patients le traitement de référence (1 des patients randomisés n'a pas été traité). Cent soixante-huit patients étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, 64 patients étaient âgés de 2 à moins de 12 ans et 35 patients avaient moins de 2 ans.

Parmi les 267 patients randomisés, 81 (45,8 %) du groupe dabigatran étexilate et 38 (42,2 %) du groupe traitement de référence ont satisfait le critère d'évaluation principal composite (résolution complète de la thrombose, absence de récidive de l'ETEV et absence de décès lié à un ETEV). La différence de taux correspondante a démontré la non-infériorité du dabigatran étexilate par rapport au traitement de référence. Par ailleurs, les résultats ont généralement été cohérents entre les sous-groupes : aucune différence significative n'a été observée en matière d'effet thérapeutique dans les sous-groupes d'âge, de sexe, de région et de présence de certains facteurs de risque. Pour les 3 strates d'âge, les proportions de patients ayant satisfait le critère d'efficacité principal dans les groupes dabigatran étexilate et traitement de référence étaient respectivement de 13/22 (59,1 %) et 7/13 (53,8 %) chez les patients âgés de < 2 ans, de 21/43 (48,8 %) et 12/21 (57,1 %) chez les patients âgés de 2 à < 12 ans, et de 47/112 (42,0 %) et 19/56 (33,9 %) chez les patients âgés de 12 à < 18 ans.

Des événements hémorragiques majeurs confirmés ont été signalés chez 4 patients (2,3 %) du groupe dabigatran étexilate et chez 2 patients (2,2 %) du groupe traitement de référence. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en matière de délai de survenue du premier événement hémorragique majeur. Trente-huit patients (21,6 %) du groupe dabigatran étexilate et 22 patients (24,4 %) du groupe traitement de référence ont présenté un événement hémorragique confirmé, le plus souvent jugé mineur. Le critère composite d'événement hémorragique majeur (EHM) confirmé ou de saignement non majeur cliniquement pertinent (au cours du traitement) a été rapporté chez 6 patients (3,4 %) du groupe dabigatran étexilate et chez 3 patients (3,3 %) du groupe traitement de référence.

Une étude de cohortes prospective de sécurité de phase III multicentrique, en ouvert, à un seul bras (étude 1160.108) a été menée pour évaluer la sécurité du dabigatran étexilate dans la prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Les patients dont l'état nécessitait un traitement anticoagulant supplémentaire en raison de la présence d'un facteur de risque clinique après la fin du premier traitement de l'ETEV confirmé (de 3 mois minimum) ou après la fin de l'étude DIVERSITY pouvaient être inclus dans l'étude. Les patients éligibles ont reçu une formulation de dabigatran étexilate adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution buvable) à des doses ajustées en fonction de leur âge et de leur poids jusqu'à la disparition du facteur de risque clinique ou pendant 12 mois maximum. Les critères principaux de l'étude étaient la récidive de l'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et mineurs, et la mortalité (générale et liée à des événements thrombotiques ou thromboemboliques) à 6 et 12 mois. Les événements constituant des critères d'évaluation étaient confirmés en aveugle par un comité de validation indépendant.

Au total, 214 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 162 appartenaient à la strate d'âge 1 (de 12 à moins de 18 ans), 43 à la strate d'âge 2 (de 2 à moins de 12 ans) et 9 à la strate d'âge 3 (moins de 2 ans). Pendant la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont présenté une récidive d'ETEV confirmée par le comité de validation dans les 12 mois suivant le début du traitement. Des événements hémorragiques confirmés par le comité de validation ont été observés chez 48 patients (22,5 %) au cours des 12 premiers mois de la période de traitement. La majorité des événements hémorragiques étaient mineurs. Trois patients (1,4 %) ont présenté un événement hémorragique majeur confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement. Trois patients (1,4 %) ont

présenté un saignement non majeur cliniquement pertinent confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement. Aucun décès n'est survenu pendant la période de traitement. Pendant les 12 premiers mois de la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont développé un syndrome post-thrombotique (SPT) ou ont présenté une aggravation de SPT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le dabigatran étexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, dabigatran étexilate, 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 2,0 heures après la prise.

Absorption

Une étude évaluant l'absorption post-opératoire du dabigatran étexilate 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 indépendants 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 étexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

La C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique ont été proportionnelles à la dose.

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 étexilate (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.

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.

Élimination

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 30, la demi-vie est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans des études de phase I, l'exposition (ASC) au dabigatran après administration orale de dabigatran étexilate est environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires adultes présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

Chez un petit nombre de volontaires adultes 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 30 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée.

Débit de filtration glomérulaire (ClCr) [mL/min]	Moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique en % ; intervalle) de la demi-vie [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)

En outre, l'exposition au dabigatran (à l'état résiduel et au pic de concentration) a été évaluée au cours d'une étude pharmacocinétique prospective, ouverte, randomisée, chez des patients atteints de FANV présentant une insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine [ClCr] de 15-30 mL/min) et recevant 75 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour.

Ce schéma posologique a entraîné une moyenne géométrique de la concentration résiduelle de 155 ng/mL (CV géométrique de 76,9 %), mesurée immédiatement avant l'administration de la dose suivante, et une moyenne géométrique de la concentration au pic de 202 ng/mL (CV géométrique de 70,6 %), mesurée deux heures après l'administration de la dernière dose.

L'élimination du dabigatran par hémodialyse a été évaluée chez 7 patients adultes 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 substance éliminée 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 comprise entre 30 et 50 mL/min) avaient en moyenne des concentrations plasmatiques de dabigatran pré- et post-dose 2,29 et 1,81 fois supérieures,

respectivement, par rapport aux patients n'ayant pas d'insuffisance rénale ($\text{ClCr} \geq 80 \text{ mL/min}$).

La ClCr médiane dans l'étude RE-COVER était de 100,3 mL/min. 21,7 % des patients avaient une insuffisance rénale légère ($\text{ClCr} > 50- < 80 \text{ mL/min}$) 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 1,7 fois et 3,4 fois supérieures chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients ayant une $\text{ClCr} > 80 \text{ mL/min}$. Des valeurs de ClCr similaires ont été observées au cours de l'étude RE-COVER II.

Les ClCr médianes dans les études RE-MEDY et RE-SONATE étaient respectivement de 99,0 mL/min et 99,7 mL/min. Respectivement 22,9 % et 22,5 % des patients avaient une $\text{ClCr} > 50- < 80 \text{ mL/min}$, et 4,1 % et 4,8 % avaient une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min dans les 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 une concentration résiduelle inférieure 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 adultes 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 adultes 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 adultes 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 supérieures de 30 %. 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.

Population pédiatrique

L'administration orale de dabigatran étexilate conformément à l'algorithme d'administration défini dans le protocole a entraîné des valeurs d'exposition conformes à celles observées chez les adultes atteints de TVP/EP. D'après l'analyse groupée des données pharmacocinétiques issues des études DIVERSITY et 1160.108, les expositions résiduelles (moyenne géométrique) observées chez les patients pédiatriques atteints d'ETEV étaient de 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL et 99,1 ng/mL, respectivement, dans les strates d'âge de 0 à < 2 ans, de 2 à < 12 ans et de 12 à < 18 ans.

Interactions pharmacocinétiques

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 préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés lors des études de toxicologie en 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 pertes pré-implantatoires a été observé chez les femelles exposées à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). À des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel des fœtus et une réduction de la viabilité fœtale ainsi qu'un accroissement des modifications 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).

Dans une étude de toxicité juvénile menée sur des rats Han Wistar, la mortalité a été associée à des événements hémorragiques à des expositions comparables à celles ayant entraîné des hémorragies chez les animaux adultes. Chez les rats adultes et juvéniles, la mortalité est jugée liée à l'activité pharmacologique excessive du dabigatran en association aux forces mécaniques exercées lors de l'administration et de la manipulation. Les données de cette étude de toxicité juvénile n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la sensibilité à la toxicité ni de toxicité spécifique aux animaux juvéniles.

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 étexilate mésilate, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Acide tartrique
Gomme arabique
Hypromellose
Diméticone 350
Talc
Hydroxypropylcellulose

Enveloppe de la gélule

Carraghénane
Chlorure de potassium
Dioxyde de titane
Carmin d'indigo
Hypromellose

Encre noire d'impression

Gomme-laque
Oxyde de fer noir

Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette et flacon

3 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette

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

Flacon

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium prédécoupées en doses unitaires contenant 10×1 gélule. Chaque boîte contient 10, 30 ou 60 gélules.

Conditionnement multiple contenant 3 boîtes de 60×1 gélule (180 gélules). Chaque conditionnement de préparations individuelles inclus dans le conditionnement multiple contient 6 plaquettes en aluminium prédécoupées en doses unitaires contenant 10×1 gélule.

Conditionnement multiple contenant 2 boîtes de 50×1 gélule (100 gélules). Chaque conditionnement de préparations individuelles inclus dans le conditionnement multiple contient 5 plaquettes en aluminium prédécoupées en doses unitaires contenant 10×1 gélule.

Plaquettes blanches en aluminium prédécoupées en doses unitaires contenant 10×1 gélule. Chaque boîte contient 60 gélules.

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, veuillez suivre les instructions suivantes :

- Découpez une unité de prise de la plaquette en suivant la ligne de prédécoupage.
- Retirez l'opercule en aluminium et sortez la gélule.
- Ne poussez pas les gélules à travers l'opercule en aluminium.
- Ne retirez l'opercule en 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.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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 PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 mars 2008
Date du dernier renouvellement : 08 janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule (capsule).

Gélule composée d'une coiffe opaque bleu clair et d'un corps opaque de couleur blanche de taille 0 (environ 22 × 8 mm), remplie de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R150 ».

4. INFORMATIONS 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 facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq II$) ; diabète ; hypertension artérielle.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte.

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques à partir du moment où l'enfant est capable d'avaler des aliments mous et jusqu'à moins de 18 ans.

Pour connaître les formes pharmaceutiques appropriées en fonction de l'âge, voir rubrique 4.2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pradaxa gélules peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 8 ans capables d'avaler les gélules entières. Pradaxa granulés enrobés peut être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, dès lors que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.

Lors du passage d'une formulation à une autre, il sera peut-être nécessaire de modifier la dose prescrite. La dose indiquée dans le tableau posologique de la formulation concernée doit être prescrite en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA)
Traitement des TVP et des EP, et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)

Les recommandations posologiques du dabigatran étexilate dans les indications de prévention des AVC/ES liés à la FA, de TVP et d'EP sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour la prévention des AVC/ES liés à la FA, de TVP et d'EP

	Recommandation posologique
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque	300 mg de dabigatran étexilate, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour
Traitements des TVP et des EP, et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)	300 mg de dabigatran étexilate, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours
<u>Réduction posologique recommandée</u>	
Patients âgés de 80 ans ou plus	220 mg de dabigatran étexilate par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour
Patients traités de façon concomitante par du vérapamil	
<u>Réduction posologique à envisager</u>	
Patients âgés de 75 à 80 ans	
Patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min)	La dose quotidienne de dabigatran étexilate de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement
Patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien	
Autres patients présentant un risque augmenté de saignement	

Pour la TVP/EP, la recommandation relative à l'utilisation de la dose de 220 mg de dabigatran étexilate, 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 étexilate, 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'embolie systémique associée à une fibrillation atriale ou pour la TVP/EP.

Évaluation de la fonction rénale avant et pendant le traitement par dabigatran étexilate

Pour tous les patients et en particulier chez les sujets âgés (plus de 75 ans), étant donné que l'insuffisance rénale peut être fréquente dans ce groupe d'âge :

- Avant l'initiation d'un traitement par dabigatran étexilate, 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).
- 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).

Exigences supplémentaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans :

- La fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par dabigatran étexilate 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 à utiliser pour évaluer la fonction rénale (ClCr en mL/min) est celle de Cockcroft-Gault.

Durée d'utilisation

La durée d'utilisation du dabigatran étexilate dans les indications de prévention des AVC/ES liés à la FA, de TVP et d'EP sont présentées au tableau 2.

Tableau 2 : Durée d'utilisation dans la prévention des AVC/ES liés à la FA et la TVP/EP

Indication	Durée d'utilisation
Prévention des AVC/ES liés à la FA	Le traitement doit être poursuivi sur le long terme.
TVP/EP	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.

Dose oubliée

Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran étexilate 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.

Arrêt du dabigatran étexilate

Le traitement par dabigatran étexilate ne doit pas être arrêté sans l'avis d'un médecin. Les patients doivent être informés qu'il leur faut contacter leur médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une dyspepsie, apparaissent (voir rubrique 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate :

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer le dabigatran étexilate 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 du dabigatran étexilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK) :

L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la ClCr, comme suit :

- $\text{ClCr} \geq 50 \text{ mL/min}$, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate
- $\text{ClCr} \geq 30 < 50 \text{ mL/min}$, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate

Le dabigatran étexilate pouvant influencer l'international normalised ratio (INR), l'INR reflètera davantage l'effet des AVK lorsque le dabigatran étexilate aura été interrompu depuis au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran étexilate :

Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran étexilate peut être administré dès que l'INR est $< 2,0$.

Cardioversion (prévention des AVC/ES liés à la FA)

Les patients peuvent rester sous dabigatran étexilate lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion.

Ablation par cathéter de la fibrillation atriale (prévention des AVC/ES liés à la FA)

L'ablation par cathéter peut être réalisée chez les patients traités par dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par dabigatran étexilate (voir rubrique 5.1).

Intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose de stent (prévention des AVC/ES liés à la FA)

Les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent peuvent être traités par dabigatran étexilate en association avec des antiagrégants plaquettaires lorsque l'hémostase est atteinte (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Sujets âgés

Pour les modifications posologiques dans cette population, voir tableau 1 ci-dessus.

Patients présentant un risque hémorragique

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 (voir tableau 1 ci-dessus). 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 réduite 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 diminution de la dose peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur (voir tableau 1 ci-dessus et rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$), le traitement par dabigatran étexilate est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($\text{ClCr} 50-80 \text{ mL/min}$). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} 30-50 \text{ mL/min}$), la dose recommandée de dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) tels que l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil

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).

Des réductions de la posologie chez les patients traités en même temps par du vérapamil (voir

tableau 1 ci-dessus et rubriques 4.4 et 4.5). Dans ce cas, le dabigatran étexilate et le vérapamil doivent être pris simultanément.

Poids

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

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du dabigatran étexilate dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FANV.

Traitements des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques

Chez les patients pédiatriques atteints d'ETEV, le traitement doit être instauré après traitement par un anticoagulant par voie parentérale d'au moins 5 jours. Pour la prévention des récidives d'ETEV, le traitement doit également être instauré après le traitement précédent.

Les gélules de dabigatran étexilate doivent être prises deux fois par jour (matin et soir) à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle d'administration doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée de dabigatran étexilate en gélules dépend du poids et de l'âge du patient, conformément au tableau 3. Au cours du traitement, cette dose devra être ajustée en fonction du poids et de l'âge du patient.

Aucune recommandation ne peut être donnée quant aux associations de poids et d'âge non reprises dans le tableau posologique

Tableau 3 : Dose individuelle et dose quotidienne totale de dabigatran étexilate en milligrammes (mg) en fonction du poids du patient en kilogrammes (kg) et de son âge en années

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en années		
11 à < 13	8 à < 9	75	150
13 à < 16	8 à < 11	110	220
16 à < 21	8 à < 14	110	220
21 à < 26	8 à < 16	150	300
26 à < 31	8 à < 18	150	300
31 à < 41	8 à < 18	185	370
41 à < 51	8 à < 18	220	440
51 à < 61	8 à < 18	260	520
61 à < 71	8 à < 18	300	600
71 à < 81	8 à < 18	300	600
> 81	10 à < 18	300	600

Doses individuelles nécessitant l'association de plusieurs gélules :

300 mg : 2 gélules de 150 mg ou

4 gélules de 75 mg

260 mg : 1 gélule de 110 mg plus 1 gélule de 150 mg ou
1 gélule de 110 mg plus 2 gélules de 75 mg

220 mg : 2 gélules de 110 mg

185 mg : 1 gélule de 75 mg plus 1 gélule de 110 mg
150 mg : 1 gélule de 150 mg ou
2 gélules de 75 mg

Évaluation de la fonction rénale avant et pendant le traitement

Avant l’instauration du traitement, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être calculé au moyen de la formule de Schwartz (méthode utilisée pour le dosage de la créatinine à vérifier auprès du laboratoire local).

Le traitement par dabigatran étexilate est contre-indiqué chez les patients pédiatriques présentant un DFGe < 50 mL/min/1,73 m² (voir rubrique 4.3).

La dose prescrite aux patients présentant un DFGe supérieur ou égal à 50 mL/min/1,73 m² doit être déterminée selon le tableau 3.

Pendant le traitement, la fonction rénale doit être évaluée dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (par exemple, hypovolémie, déshydratation, association avec certains médicaments, etc.).

Durée d'utilisation

La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation du profil bénéfice/risque.

Dose oubliée

Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran étexilate 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 jamais prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Arrêt du dabigatran étexilate

Le traitement par dabigatran étexilate ne doit pas être arrêté sans l’avis d’un médecin. Les patients ou leurs aidants doivent être informés qu’il leur faut contacter le médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu’une dyspepsie, apparaissent (voir rubrique 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d’attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d’un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate :

Il convient d’arrêter l’anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer le dabigatran étexilate 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 du dabigatran étexilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK) :

Les patients doivent commencer à prendre les AVK 3 jours avant l’arrêt du dabigatran étexilate. Le dabigatran étexilate pouvant influencer l’international normalised ratio (INR), l’INR reflètera davantage l’effet des AVK lorsque le dabigatran étexilate aura été interrompu depuis au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l’INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran étexilate :

Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran étexilate peut être administré dès que l’INR est < 2,0.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré par voie orale.

Les gélules 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 ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) chez l'adulte
- $\text{DFGe} < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ chez les patients pédiatriques
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale 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 ophtalmologique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artéioveineuses, 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, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans les circonstances particulières suivantes : changement de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2), administration d'une HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel ou administration d'une HNF pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale (voir rubrique 4.5)
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants de la P-gp : le kéroconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, la dronédarone et l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (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

Risque hémorragique

Le dabigatran étexilate doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments altérant l'hémostase par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Au cours du traitement, 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.

Chez l'adulte, 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, à savoir l'idarucizumab, est disponible. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran. Chez les patients adultes, les autres options possibles sont l'administration de sang total frais ou de plasma frais congelé, de concentré de facteurs de coagulation (activés ou non activés), de facteur VIIa recombinant ou de concentrés plaquettaires (voir également rubrique 4.9).

Dans des études cliniques, le dabigatran étexilate a été associé à des taux plus élevés de saignement gastro-intestinal (GI) majeur. Un risque accru a été observé chez les personnes âgées (≥ 75 ans) pour la posologie de 150 mg deux fois par jour. D'autres facteurs de risque (voir également tableau 4)

comprennent l'administration concomitante d'antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-œsophagien.

Facteurs de risque

Le tableau 4 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique.

Tableau 4 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique

	Facteur de risque
Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Âge ≥ 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<p><u>Majeur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale modérée chez les patients adultes (ClCr 30-50 mL/min) Inhibiteurs puissants de la P-gp (voir rubriques 4.3 et 4.5) TraITEMENT concomitant avec un inhibiteur faible à modéré de la P-gp (par exemple, amiodarone, vérapamil, quinidine et ticagrélor ; voir rubrique 4.5) <p><u>Mineur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Faible poids (< 50 kg) chez les patients adultes
Interactions pharmacodynamiques (voir rubrique 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> AAS et autres antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel AINS ISRS ou IRSNA Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	<ul style="list-style-type: none"> Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation Thrombopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes Biopsie récente, traumatisme majeur Endocardite bactérienne Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien

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

L'administration concomitante de dabigatran étexilate et d'inhibiteurs de la P-gp n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques, mais pourrait augmenter le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

Précautions et prise en charge du risque hémorragique

Pour la prise en charge des complications hémorragiques, voir également rubrique 4.9.

Évaluation du profil bénéfice/risque

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. Le dabigatran étexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.

Les données cliniques concernant les patients pédiatriques présentant des facteurs de risque, notamment les patients présentant une méningite active, une encéphalite ou un abcès intracrânien (voir rubrique 5.1), sont limitées. Chez ces patients, le dabigatran étexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice attendu est supérieur au risque de saignement.

Surveillance clinique étroite

Une surveillance étroite à la 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 tableau 4 ci-dessus). Une attention particulière est requise lorsque le dabigatran étexilate est administré conjointement à du vérapamil, de l'amiodarone, de la quinidine ou de la clarithromycine (inhibiteurs de la P-gp) et en particulier en cas de saignement, notamment chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée (voir rubrique 4.5).

Une surveillance étroite à la recherche de signes d'hémorragies est recommandée chez les patients traités concomitamment avec des AINS (voir rubrique 4.5).

Arrêt du dabigatran étexilate

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

En cas de survenue d'une hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté, l'origine des saignements recherchée et l'utilisation de l'agent de réversion spécifique (idarucizumab) peut être envisagée chez les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

Utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons

L'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être envisagée pour prévenir une hémorragie GI. Chez les patients pédiatriques, les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de la pompe à protons doivent être suivies.

Analyse des paramètres de coagulation

Bien que, d'une façon générale, l'utilisation de ce médicament ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine, la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile en présence de facteurs de risque additionnels pour déceler une exposition excessive au dabigatran.

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 leurs résultats doivent être interprétés avec prudence (voir rubrique 5.1) en raison de la variabilité entre les tests.

La mesure de l'INR (international normalised ratio) n'est pas fiable chez les patients traités par dabigatran étexilate, et des élévarions faussement positives de l'INR ont été rapportées. De ce fait, la mesure de l'INR ne doit pas être pratiquée.

Le tableau 5 montre les valeurs seuils, à l'état résiduel, des tests de la coagulation pouvant être associées à un risque accru de saignement chez les patients adultes. Les seuils respectifs pour les patients pédiatriques sont inconnus (voir rubrique 5.1).

Tableau 5 : Tests de la coagulation (valeurs résiduelles) pouvant être associés à un risque accru de saignement chez les patients adultes.

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

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 (LSN) selon les fourchettes de référence de chaque laboratoire.

Actes chirurgicaux et interventions

Les patients sous dabigatran étexilate 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 étexilate dans le cas d'interventions chirurgicales.

Les patients peuvent poursuivre le dabigatran étexilate lors d'une cardioversion. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par dabigatran étexilate (150 mg deux fois par jour) chez les patients bénéficiant d'une ablation par cathéter de la fibrillation atriale (voir rubrique 4.2).

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

Le dabigatran étexilate doit être provisoirement arrêté. L'agent de réversion spécifique du dabigatran (idarucizumab) est disponible pour les patients adultes lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

La réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Le traitement par dabigatran étexilate peut être réintroduit 24 heures après l'administration d'idarucizumab si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Chirurgie/ interventions en urgence différée

Le dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé.

Le tableau 6 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients adultes.

Tableau 6 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients adultes.

Fonction rénale (ClCr en mL/min)	Demi-vie estimée (heures)	Le dabigatran étexilate doit être arrêté 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)

Le tableau 7 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients pédiatriques.

Tableau 7 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients pédiatriques

Fonction rénale (DFGe en mL/min/1,73 m ²)	Le dabigatran doit être arrêté avant une chirurgie programmée
> 80	24 heures avant
50 – 80	2 jours avant
< 50	Ces patients n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.3).

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire

Les interventions telles qu'une rachianesthésie peuvent nécessiter une hémostase complète.

Le risque d'hématome rachidien ou épidual peut être augmenté en cas de geste traumatique ou répété et en cas d'utilisation prolongée de cathéters périduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté pour administrer la première dose de dabigatran étexilate. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidual est requise chez ces patients.

Phase post-opératoire

Le traitement par dabigatran étexilate doit être repris/débuté 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 fonction rénale diminuée (voir également tableau 4), 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 sécurité du dabigatran étexilate chez ces patients qui doivent donc être traités avec prudence.

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 dabigatran étexilate n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

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

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), dont le dabigatran étexilate, ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients testés triplement positifs

(anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Infarctus du myocarde (IM)

Dans l'étude de phase III RE-LY (prévention des AVC/ES liés à la FA, voir rubrique 5.1), le taux global d'IM a été respectivement de 0,82 %, 0,81 % et 0,64 % par an dans les groupes dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran étexilate 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.

Dans les trois études de phase III sur la TVP/EP, contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IDM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran étexilate 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 étexilate au placebo, le taux d'IDM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran étexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo.

Patients atteints de cancer évolutif (TVP/EP, ETEV chez les patients pédiatriques)

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancer évolutif. Les données sur l'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques atteints de cancer évolutif sont limitées.

Population pédiatrique

Chez certains patients pédiatriques très spécifiques (p. ex., patients présentant une maladie de l'intestin grêle pouvant altérer l'absorption), l'utilisation d'un anticoagulant par voie parentérale doit être envisagée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions avec des transporteurs

Le dabigatran étexilate est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (voir tableau 8) devrait augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran.

Bien que non définie spécifiquement, 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. Des diminutions de la posologie peuvent être nécessaires en cas d'association avec certains inhibiteurs de la P-gp (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1).

Tableau 8 : Interactions avec des transporteurs

<u>Inhibiteurs de la P-gp</u>	
<i>Utilisation concomitante contre-indiquée (voir rubrique 4.3)</i>	
Kétoconazole	Le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la C _{max} du dabigatran respectivement de 2,38 fois et de 2,35 fois après une dose orale unique de 400 mg, et respectivement de 2,53 fois et 2,49 fois après des doses orales multiples de 400 mg de kétoconazole, une fois par jour.
Dronédarone	Lorsque le dabigatran étexilate et la dronedarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la C _{max} du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4 fois et 2,3 fois respectivement, après administration multiple de dronedarone à 400 mg deux fois par jour, et d'environ 2,1 fois et 1,9 fois respectivement, après une dose unique de 400 mg.
Itraconazole, ciclosporine	Compte tenu des résultats <i>in vitro</i> , un effet similaire à celui obtenu avec le kétoconazole peut être attendu.
Glécaprévir/ pibrentasvir	L'utilisation concomitante de dabigatran étexilate avec l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (inhibiteurs de la P-gp) augmente l'exposition au dabigatran et peut augmenter le risque de saignement.
<i>Utilisation concomitante non recommandée</i>	
Tacrolimus	Il a été observé avec le tacrolimus, <i>in vitro</i> , 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 étexilate associé au tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées avec un autre substrat de la P-gp (évérolimus) 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.
<i>Prudence à exercer en cas d'utilisation concomitante (voir rubriques 4.2 et 4.4)</i>	
Vérapamil	<p>Lorsque le dabigatran étexilate (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).</p> <p>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 étexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 2,8 fois et de l'ASC d'environ 2,5 fois). L'effet a été progressivement diminué lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 1,9 fois et de l'ASC d'environ 1,7 fois) ou lors de l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la C_{max} d'environ 1,6 fois et de l'ASC d'environ 1,5 fois).</p> <p>Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après la prise de dabigatran étexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 1,1 fois et de l'ASC d'environ 1,2 fois). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures.</p>
Amiodarone	Lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate 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 1,6 fois et 1,5 fois. En raison de la longue demi-vie de

	<p>l'amiodarone, la possibilité d'une interaction persiste pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
Quinidine	<p>La quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1 000 mg. Le dabigatran étexilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3^e jour avec ou sans quinidine. L'ASC_{t,ss} et la C_{max,ss} du dabigatran étaient augmentées en moyenne respectivement de 1,53 fois et 1,56 fois avec l'utilisation concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
Clarithromycine	<p>Lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que le dabigatran étexilate chez des volontaires sains, une augmentation de l'ASC d'environ 1,19 fois et de la C_{max} d'environ 1,15 fois a été observée.</p>
Ticagrélor	<p>Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran étexilate a été administrée simultanément avec une dose de charge de 180 mg de ticagrélor, l'ASC et la C_{max} du dabigatran ont augmenté respectivement de 1,73 fois et 1,95 fois. Après des doses multiples de ticagrélor de 90 mg deux fois par jour, l'augmentation de l'exposition au dabigatran est respectivement de 1,56 fois et 1,46 fois pour la C_{max} et l'ASC.</p> <p>Une administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrélor et de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre) augmente les valeurs d'ASC_{t,ss} et de C_{max,ss} du dabigatran respectivement de 1,49 fois et 1,65 fois, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Quand une dose de charge de 180 mg de ticagrélor est donnée 2 heures après l'administration de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre), l'augmentation des valeurs d'ASC_{t,ss} et de C_{max,ss} du dabigatran se réduit à 1,27 fois et 1,23 fois respectivement, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Cette prise décalée est recommandée pour démarrer l'administration de ticagrélor avec une dose de charge.</p> <p>L'administration concomitante de 90 mg de ticagrélor 2 fois par jour (dose d'entretien) et de 110 mg de dabigatran étexilate augmente les valeurs ajustées d'ASC_{t,ss} et de C_{max,ss} du dabigatran de respectivement 1,26 fois et 1,29 fois, par rapport au dabigatran étexilate administré seul.</p>
Posaconazole	<p>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 le dabigatran étexilate est administré de façon concomitante au posaconazole.</p>
<p><u>Inducteurs de la P-gp</u></p>	
<p>Utilisation concomitante devant être évitée</p>	
<p>tel que Rifampicine, Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), Carbamazépine ou Phénytoïne</p>	<p>L'administration concomitante devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran.</p> <p>Un pré-traitement de rifampicine, inducteur puissant, à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué le pic total de dabigatran et l'exposition totale respectivement de 65,5 et 67 %. Au 7^e 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.</p>
<p><u>Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir</u></p>	
<p>Utilisation concomitante non recommandée</p>	

tels que Ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase	Ils 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 le dabigatran étexilate.
<u>Substrat de la P-gp</u>	
Digoxine	Dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate 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.

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 le dabigatran étexilate : anticoagulants tels que les héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), thrombolytiques, antivitamines 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 ticagrélor, le dextran et la sulfipyrazone (voir rubrique 4.4).

À partir des données limitées recueillies dans l'étude de phase III RE-LY (voir rubrique 5.1), 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 étexilate et la warfarine, d'environ 2,5 fois, principalement en cas de changement d'un anticoagulant pour un autre (voir rubrique 4.3). En outre, un traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, AAS ou clopidogrel, pouvait environ doubler le risque d'hémorragie majeure à la fois avec le dabigatran étexilate et la warfarine (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 ou pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale (voir rubrique 4.3).

Tableau 9 : Interactions avec les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

AINS	Les AINS administrés pour une analgésie de courte durée n'ont pas été associés à une augmentation du risque hémorragique en cas d'administration avec le dabigatran étexilate. En administration prolongée dans l'étude RE-LY, les AINS ont augmenté le risque hémorragique d'environ 50 % pour le dabigatran étexilate et la warfarine.
Clopidogrel	Chez de jeunes hommes volontaires sains, l'administration concomitante de dabigatran étexilate et de clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire par rapport au clopidogrel en monothérapie. De plus, les valeurs d' $ASC_{t,ss}$ et de $C_{max,ss}$ du dabigatran ainsi que les tests de la coagulation mesurant l'effet du dabigatran, ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurant l'effet du clopidogrel n'ont quasiment pas été modifiés entre le traitement combiné et les monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, les valeurs d' $ASC_{t,ss}$ et de $C_{max,ss}$ du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (voir rubrique 4.4).
AAS	L'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran étexilate 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).
HBPM	L'utilisation concomitante d'HBPM, telle que l'énoxaparine, et de dabigatran

	étexilate 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 étexilate seul (dose unique de 220 mg). Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran étexilate associée à un pré-traitement par énoxaparine par rapport à celle observée après un traitement par dabigatran étexilate 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.
--	---

Autres interactions

Tableau 10 : Autres interactions

<i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine (ISRN)</i>	
ISRS, ISRN	Les ISRS et les ISRN ont augmenté le risque de saignement dans l'étude RE-LY, dans tous les groupes de traitement.
<i>Substances influençant le pH gastrique</i>	
Pantoprazole	Une diminution d'environ 30 % de l'ASC du dabigatran 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 dabigatran étexilate et de ranitidine.

Interactions liées au profil métabolique du dabigatran étexilate et du dabigatran

Le dabigatran étexilate 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.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par Pradaxa.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Pradaxa chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain 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 doit être interrompu au cours du traitement avec Pradaxa.

Fertilité

Aucune donnée disponible chez l'être humain.

Dans des études chez l'animal, un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation des pertes pré-implantatoires chez les femelles exposées à 70 mg/kg (représentant un taux d'exposition plasmatique 5 fois plus élevé par rapport à celui des patients). Aucun autre effet sur la fertilité des femelles n'a été observé. La fertilité des mâles n'a pas été affectée. À des doses toxiques pour les mères (représentant une exposition plasmatique 5 à 10 fois supérieure à celle des patients), une diminution du poids corporel des fœtus et de la viabilité embryofœtale ainsi qu'une augmentation des modifications fœtales ont été observées 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

Le dabigatran étexilate n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le dabigatran étexilate a été évalué dans des essais cliniques menés chez approximativement 64 000 patients au total, parmi lesquels environ 35 000 patients ont reçu le dabigatran étexilate.

Au total, 22 % des patients présentant une fibrillation atriale traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (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 événements les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenus chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au long cours en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, et chez 14,4 % des patients adultes traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude REMEDY (patients adultes) sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RESONATE (patients adultes).

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 12 à 15 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 une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 11 présente les effets indésirables identifiés lors des études et issus des données post-marketing dans les indications de prévention de l'AVC d'origine tromboembolique et de l'embolie

systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe (SOC) et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 11 : Effets indésirables

Fréquence		
Système classe organe/terme préférentiel	Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale	Traitement et prévention de la TVP/EP
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	Fréquent	Peu fréquent
Diminution de l'hémoglobinémie	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Thrombopénie	Peu fréquent	Rare
Diminution de l'hématocrite	Rare	Fréquence indéterminée
Neutropénie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Agranulocytose	Fréquence indéterminée	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		
Épistaxis	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'œsophage	Peu fréquent	Peu fréquent
Gastro-œsophagite	Peu fréquent	Peu fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Peu fréquent	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent
Dysphagie	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires		
Anomalie de la fonction	Peu fréquent	Peu fréquent

hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique		
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
Alopécie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
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

Description de certains effets indésirables

Réactions hémorragiques

En raison du mode d'action pharmacologique, l'utilisation du dabigatran étexilate peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou visible d'un tissu ou d'un organe. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris l'issue fatale) seront différents en fonction du site et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Dans des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple gastro-intestinales, uro-génitales) ont été plus fréquemment observés lors d'un traitement à long terme par dabigatran étexilate comparé à un traitement par AVK. C'est pourquoi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire évaluant l'hémoglobine/hématocrite peuvent aider à déceler les saignements occultes. Le risque de saignement peut être accru dans certains groupes de patients, notamment les patients présentant une insuffisance rénale modérée et/ou sous traitement concomitant influençant l'hémostase ou par des inhibiteurs puissants de la P-gp (voir rubrique 4.4 Risque hémorragique). Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, un étourdissement, des maux de tête ou un gonflement inexpliqué, une dyspnée et un choc inexpliqué.

Des complications hémorragiques connues, telles qu'un syndrome des loges, une insuffisance rénale aiguë suite à une hypoperfusion et une néphropathie liée aux anticoagulants chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants, ont été rapportées avec le dabigatran étexilate. Il convient dès lors d'envisager la possibilité d'une hémorragie lorsque l'on évalue l'état d'un patient sous anticoagulant. Pour les patients adultes, il existe un agent de réversion spécifique du dabigatran, l'idarucizumab, disponible en cas de saignement incontrôlable (voir rubrique 4.9).

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique 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 12 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'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale.

Tableau 12 : Événements hémorragiques au cours d'une étude évaluant la prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale

	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
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	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Hémorragies de tout type	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Les patients randomisés dans le groupe dabigatran étexilate 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 étexilate aux deux doses présentait également un taux global de saignements significativement plus faible. Les patients affectés par randomisation à un traitement par dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement inférieur d'hémorragies majeures par rapport aux patients sous warfarine (hazard ratio de 0,81 [$p = 0,0027$]). Les patients randomisés dans le groupe dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement plus élevé d'hémorragies GI majeures par rapport aux patients sous warfarine (hazard ratio de 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'embolie systémique ainsi que la diminution du risque d'hémorragie intracrânienne 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 antiagrégants plaquettaires 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 étexilate.

Traitement des TVP et des EP et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (traitement de la TVP/EP)

Le tableau 13 présente les événements hémorragiques survenus au cours des études pivots poolées RECOVER et RECOVER II portant sur le traitement de la TVP et de l'EP. Au cours des études poolées, les critères principaux de sécurité (hémorragie majeure, hémorragie majeure ou cliniquement significative et hémorragie de tout type) ont été significativement inférieurs par rapport à la warfarine à un niveau alpha nominal de 5 %.

Tableau 13 : Événements hémorragiques survenus au cours des études RECOVER et RECOVER II portant sur le traitement de la TVP et de l'EP

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

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

Le tableau 14 présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot REMEDY portant sur la prévention de la TVP et de l'EP. Certains événements hémorragiques (événements hémorragiques majeurs [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 étexilate par rapport à ceux traités par la warfarine.

Tableau 14 : Événements hémorragiques survenus au cours de l'étude REMEDY portant sur la prévention de la TVP et de l'EP

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine	Hazard ratio <i>vs</i> 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 hazard ratio ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu dans l'une ou l'autre des

cohortes/avec l'un ou l'autre des traitements.

Le tableau 15 présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RESONATE portant sur la prévention de la TVP et de l'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 dabigatran étexilate.

Tableau 15 : Événements hémorragiques survenus au cours de l'étude RESONATE portant sur la prévention de la TVP et de l'EP

	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo	Hazard ratio vs placebo (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	684	659	
Événements hémorragiques majeurs	2 (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 hazard ratio ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu avec l'un ou l'autre traitement.

Agranulocytose et neutropénie

De très rares cas d'agranulocytose et de neutropénie ont été observés après la commercialisation du dabigatran étexilate. Ces effets indésirables ayant été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance à partir d'une population de taille inconnue, leur fréquence ne peut être établie de manière fiable. Le taux d'événements déclarés a été estimé à 7 événements par million de patients-années pour l'agranulocytose, et à 5 événements par million de patients-années pour la neutropénie.

Population pédiatrique

La sécurité du dabigatran étexilate dans le traitement des ETEV et la prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques a été étudiée dans le cadre de deux essais de phase III (DIVERSITY et 1160.108). Au total, 328 patients pédiatriques ont reçu du dabigatran étexilate. Les patients ont reçu une formulation de dabigatran étexilate adaptée à leur âge et à des doses calculées en fonction de leur âge et de leur poids.

Le profil de sécurité attendu chez l'enfant devrait être globalement comparable à celui des adultes.

Au total, 26 % des patients pédiatriques traités par dabigatran étexilate pour un ETEV ou en prévention de récidives d'ETEV ont présenté des effets indésirables.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 16 présente les effets indésirables identifiés lors des études portant sur le traitement des ETEV et sur la prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques. Ils sont classés par système classe organe (SOC) et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare

(< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 16 : Effets indésirables

Fréquence	
Système classe organe/terme préférentiel	Traitemen t des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Fréquent
Diminution de l'hémoglobinémie	Peu fréquent
Thrombopénie	Fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Neutropénie	Peu fréquent
Agranulocytose	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Rash	Fréquent
Prurit	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
Angio-œdème	Fréquence indéterminée
Urticaire	Fréquent
Bronchospasme	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hématome	Fréquent
Hémorragie	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Épistaxis	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent
Douleurs abdominales	Peu fréquent
Diarrhée	Fréquent
Dyspepsie	Fréquent
Nausée	Fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Fréquence indéterminée
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'œsophage	Fréquence indéterminée
Gastro-œsophagite	Peu fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Dysphagie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquence indéterminée
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	

Hémorragie cutanée	Peu fréquent
Alopécie	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Hémarthrose	Fréquence indéterminée
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	Fréquence indéterminée
Hémorragie au site d'un cathéter	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Hémorragie traumatique	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Fréquence indéterminée

Réactions hémorragiques

Dans les deux essais de phase III portant sur l'indication de traitement des ETEV et de prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques, au total, 7 patients (2,1 %) ont présenté un événement hémorragique majeur, 5 patients (1,5 %) un événement hémorragique non majeur mais cliniquement pertinent et 75 patients (22,9 %) un événement hémorragique mineur. D'une manière générale, les événements hémorragiques étaient plus fréquents dans le groupe d'âge le plus élevé (12 à < 18 ans : 28,6 %) que dans les groupes d'âge inférieurs (0 à < 2 ans : 23,3 % ; 2 à < 12 ans : 16,2 %). Des saignements majeurs ou sévères peuvent conduire à une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès, indépendamment de la localisation.

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 déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'administration de doses de dabigatran étexilate supérieures à celles recommandées expose le patient 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 répétées du TT dilué permettent de prévoir le moment où certains niveaux de concentration du dabigatran seront atteints (voir rubrique 5.1).

Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par dabigatran étexilate. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. 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).

Prise en charge des complications hémorragiques

En cas de complication hémorragique, le traitement par dabigatran étexilate doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. 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.

Chez les patients adultes, dans les situations où une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, l'agent de réversion spécifique (idarucizumab), qui inhibe les effets pharmacodynamiques du dabigatran, est disponible. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont

pas été établies chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) ou de facteur VIIa recombinant peut être envisagée. Il existe des données expérimentales en faveur du rôle de ces médicaments pour inverser l'effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilité 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 thrombopénie existante, ou si des antiagrégants plaquettaires 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, inhibiteurs directs de la thrombine, Code ATC : B01AE07

Mécanisme d'action

Le dabigatran étexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran étexilate 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 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 étexilate 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, qui peut être comparée 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 5), supérieurs au 90^e percentile sont considérés comme étant associés à un risque accru de saignement.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA)

À l'état d'équilibre, la moyenne géométrique de la concentration plasmatique de dabigatran au pic, mesurée environ 2 heures après l'administration de 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour, était de 175 ng/mL, dans une fourchette de 117-275 ng/mL (25^e-75^e percentile). La moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée le matin, à la fin de l'intervalle d'administration (soit 12 heures après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), était en moyenne de 91,0 ng/mL, dans une fourchette de 61,0 à 143 ng/mL (25^e-75^e percentile).

Chez les patients présentant une FANV traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique par le dabigatran étexilate à la dose de 150 mg deux fois par jour :

- le 90^e 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 90^e percentile observé (allongement de l'ECT 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 90^e percentile observé.

Traitement des TVP et des EP, et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)

Chez les patients traités pour TVP et EP par dabigatran étexilate 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 d'administration (soit 12 heures après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), a été de 59,7 ng/mL, dans une fourchette de 38,6 à 94,5 ng/mL (25^e au 75^e percentile). Pour le traitement de la TVP et de l'EP par le dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour,

- le 90^e percentile de la concentration plasmatique du dabigatran mesuré à l'état résiduel (10-16 heures après la prise de la dernière dose) était d'environ 146 ng/mL,
- un ECT à l'état résiduel (10 à 16 heures après la prise de la dernière dose) augmenté d'environ 2,3 fois par rapport à la valeur initiale correspond au 90^e percentile observé (allongement de l'ECT de 74 secondes),
- le 90^e 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 étexilate deux fois par jour.

Efficacité et sécurité cliniques

Origine ethnique

Aucune différence ethnique cliniquement pertinente entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois n'a été observée.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque

La démonstration de l'efficacité clinique du dabigatran étexilate 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 étexilate (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'embolie systémique. L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le dabigatran étexilate était non inférieur à la warfarine dans la diminution de la survenue du critère d'évaluation composite d'AVC et d'embolie systémique. La supériorité statistique a également été analysée.

Dans l'étude RE-LY, 18 113 patients ont été randomisés au total : ils avaient un âge moyen de 71,5 ans et présentaient un score CHADS₂ moyen de 2,1. Cette population de patients comprenait 64 % d'hommes, 70 % de Caucasiens et 16 % d'Asiatiques. Pour les patients randomisés dans le groupe warfarine, le pourcentage moyen du temps de l'étude durant lequel l'INR s'est trouvé dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) était de 64,4 % (médiane 67 %).

L'étude RE-LY a permis de démontrer que le dabigatran étexilate, 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'embolie systémique 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 étexilate 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine (hazard ratio de 1,29 ; p = 0,0929 et de 1,27 ; p = 0,1240, respectivement). En améliorant le contrôle de l'INR, le bénéfice observé du dabigatran étexilate par rapport à la warfarine diminue.

Les tableaux 17 à 19 présentent le détail des principaux résultats de l'étude dans la population générale :

Tableau 17 : Analyse de la survenue du premier événement, AVC ou embolie systémique (critère d'évaluation principal) au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY.

	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
AVC et/ou embolie systémique			
Incidence (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Hazard ratio 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 18 : Analyse de la survenue du premier événement, AVC ischémique ou hémorragique au cours de la période d'évaluation de l'étude RE-LY.

	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
AVC			
Incidence (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Hazard ratio vs warfarine (IC 95 %)	0,91 (0,74 ; 1,12)	0,64 (0,51 ; 0,81)	
Valeur de p	0,3553	0,0001	
Embolie systémique			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Hazard ratio 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)
Hazard ratio 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)
Hazard ratio 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 19 : 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 étexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
Mortalité toutes causes			
Incidence (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Hazard ratio 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)
Hazard ratio 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 20 et 21 présentent les résultats du critère principal d'efficacité et de sécurité dans les sous-populations.

Pour le critère principal, AVC et embolie systémique, 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 20 : Hazard ratio et IC à 95 % pour les AVC/embolie systémique par sous-groupe.

Critère	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour vs warfarine	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour vs warfarine
Âge (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'antiagrégants plaquettaires (AAS ou clopidogrel) a environ doublé les taux d'EHM à la fois avec le dabigatran étexilate et la warfarine. Aucun lien significatif entre les effets du traitement et les sous-groupes définis par la fonction rénale et le score CHADS₂ n'a été observé.

Tableau 21 : Hazard ratio et IC à 95 % pour les saignements majeurs par sous-groupe.

Critère	Dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour vs warfarine	Dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour vs warfarine
Âge (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 à long terme pour les patients ayant une fibrillation atriale traités par dabigatran et ayant participé à l'étude RE-LY)

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 étexilate 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 étexilate que celle attribuée en double aveugle dans l'essai RE-LY, pendant un maximum de 43 mois de suivi après RE-LY (durée moyenne totale de suivi RE-LY + RELY-ABLE : 4,5 ans). 5 897 patients ont été recrutés, ce qui représente 49 % des patients initialement randomisés pour recevoir le dabigatran étexilate 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 à long terme du dabigatran étexilate a été confirmé pour les deux doses étudiées, 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour. Aucune nouvelle donnée de sécurité n'a été observée.

Les taux de survenue des événements constituant des critères d'évaluation, y compris hémorragie majeure et autres événements hémorragiques, étaient cohérents avec ceux observés dans RE-LY.

Données issues des études non interventionnelles

Une étude non interventionnelle (GLORIA-AF) a recueilli prospectivement (dans sa seconde phase) des données de sécurité et d'efficacité, en conditions réelles d'utilisation, chez des patients atteints d'une FANV nouvellement diagnostiquée, traités par dabigatran étexilate. L'étude a inclus 4 859 patients sous dabigatran étexilate (55 % traités par 150 mg deux fois par jour, 43 % traités par 110 mg deux fois par jour, 2 % traités par 75 mg deux fois par jour). Les patients ont été suivis pendant 2 ans. Les scores CHADS₂ et HAS-BLED moyens étaient respectivement de 1,9 et 1,2. La durée moyenne du suivi en cours de traitement était de 18,3 mois. Un saignement majeur est survenu chez 0,97 pour 100 patients-années. Un saignement mettant en jeu le pronostic vital a été rapporté chez 0,46 pour 100 patients-années, une hémorragie intracrânienne chez 0,17 pour 100 patients-années et un saignement gastro-intestinal chez 0,60 pour 100 patients-années. Un accident vasculaire cérébral est survenu chez 0,65 pour 100 patients-années.

Par ailleurs, lors d'une étude non interventionnelle (Graham DJ et al., Circulation. 2015 ; 131 : 157-164) ayant inclus plus de 134 000 patients âgés atteints de FANV aux États-Unis (représentant plus de 37 500 patients-années de suivi sous traitement), le dabigatran étexilate (84 % des patients traités par 150 mg deux fois par jour et 16 % traités par 75 mg deux fois par jour) a été associé à une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (hazard ratio de 0,80 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,67-0,96), d'hémorragie intracrânienne (hazard ratio de 0,34 ; IC à 95 % 0,26-0,46) et de mortalité (hazard ratio de 0,86 ; IC à 95 % 0,77-0,96), et à une augmentation du risque de saignement gastro-intestinal (hazard ratio de 1,28 ; IC à 95 % 1,14-1,44) en comparaison avec la warfarine. Aucune différence n'a été observée pour les saignements majeurs (hazard ratio de 0,97 ; IC à 95 % 0,88-1,07).

Ces observations réalisées en conditions réelles concordent avec le profil de sécurité et d'efficacité du dabigatran étexilate établi lors de l'étude RE-LY pour cette indication.

Patients subissant une ablation par cathéter de la fibrillation atriale

Une étude exploratoire multicentrique, prospective, en ouvert, randomisée, dont le critère principal a été évalué de manière centralisée et en aveugle par un comité indépendant (étude RE-CIRCUIT), a été menée chez 704 patients recevant un traitement anticoagulant stable. Cette étude compare le traitement sans interruption par dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour au traitement sans interruption par warfarine ajustée en fonction de l'INR lors de l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale paroxystique ou persistante. Parmi les 704 patients inclus, 317 ont bénéficié d'une ablation de la fibrillation atriale sans interruption du traitement par dabigatran et 318 ont bénéficié d'une ablation de la fibrillation atriale sans interruption du traitement par warfarine. Tous les patients ont passé une échocardiographie transœsophagienne (ETO) avant l'ablation par cathéter. Le critère d'évaluation principal (événements hémorragiques majeurs confirmés, définis selon les critères de l'ISTH) est survenu chez 5 patients (1,6 %) du groupe dabigatran étexilate et chez 22 patients (6,9 %) du groupe warfarine (différence de risque -5,3 % ; IC à 95 % -8,4, -2,2 ; p = 0,0009). Aucun événement de type accident vasculaire cérébral/embolie systémique/AIT (critère composite) n'est survenu dans le bras dabigatran étexilate et un événement (AIT) est survenu dans le bras warfarine entre l'ablation et 8 semaines suivant l'ablation. Cette étude exploratoire a montré que le dabigatran étexilate était associé à une réduction significative du taux d'EHM en comparaison avec la warfarine ajustée à l'INR dans le cadre d'une ablation.

Patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose de stent

Une étude (de phase IIIb) prospective, randomisée, en ouvert, avec analyse en aveugle des critères (PROBE) visant à comparer une bithérapie par dabigatran étexilate (110 mg ou 150 mg deux fois par jour) plus clopidogrel ou ticagrélor (antagoniste de P2Y12) à une trithérapie par warfarine (ajustée à un INR compris entre 2,0 et 3,0) plus clopidogrel ou ticagrélor et AAS a été réalisée chez 2 725 patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant bénéficié d'une ICP avec pose de stent (RE-DUAL PCI). Les patients étaient randomisés pour recevoir une bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour, une bithérapie avec dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour ou une trithérapie avec warfarine. Les patients âgés ne résidant pas aux États-Unis (≥ 80 ans pour tous les pays, ≥ 70 ans pour le Japon) étaient randomisés soit dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg soit dans le groupe trithérapie avec warfarine. Le critère principal était un critère combiné des hémorragies majeures selon la définition de l'ISTH ou d'événement hémorragique non majeur cliniquement pertinent.

L'incidence du critère principal était de 15,4 % (151 patients) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg contre 26,9 % (264 patients) dans le groupe trithérapie avec warfarine (hazard ratio de 0,52, IC à 95 % 0,42-0,63 ; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité et $p < 0,0001$ pour la supériorité) et 20,2 % (154 patients) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 150 mg contre 25,7 % (196 patients) dans le groupe trithérapie avec warfarine correspondant (hazard ratio de 0,72 ; IC à 95 % 0,58-0,88 ; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité et $p = 0,002$ pour la supériorité). Il apparaît dans l'analyse descriptive que les événements hémorragiques majeurs selon les critères TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) étaient moins nombreux dans les deux groupes bithérapie avec dabigatran étexilate que dans le groupe trithérapie avec warfarine : 14 événements (1,4 %) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg contre 37 événements (3,8 %) dans le groupe trithérapie avec warfarine (hazard ratio de 0,37 ; IC à 95 % 0,20-0,68 ; $p = 0,002$), et 16 événements (2,1 %) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 150 mg contre 30 événements (3,9 %) dans le groupe trithérapie avec warfarine correspondant (hazard ratio de 0,51 ; IC à 95 % 0,28-0,93 ; $p = 0,03$). Les deux groupes bithérapie avec dabigatran étexilate présentaient des taux plus faibles d'hémorragies intracrâniennes que le groupe trithérapie avec warfarine correspondant : 3 événements (0,3 %) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 110 mg contre 10 événements (1,0 %) dans le groupe trithérapie avec warfarine (hazard ratio de 0,30 ; IC à 95 % 0,08-1,07 ; $p = 0,06$), et 1 événement (0,1 %) dans le groupe bithérapie avec dabigatran étexilate 150 mg contre 8 événements (1,0 %) dans le groupe trithérapie avec warfarine correspondant (hazard ratio de 0,12 ; IC à 95 % 0,02-0,98 ; $p = 0,047$). L'incidence du critère d'efficacité composite associant décès, événements thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou embolie systémique) ou revascularisation non prévue dans les deux groupes bithérapie avec dabigatran étexilate combinés était non inférieure à celle du groupe trithérapie avec warfarine (13,7 % contre 13,4 %, respectivement ; hazard ratio de 1,04 ; IC à 95 % 0,84-1,29 ; $p = 0,0047$ pour la non-infériorité). Il n'y avait pas de différence statistique pour les composantes individuelles des critères d'efficacité entre les deux groupes bithérapie avec dabigatran étexilate et le groupe trithérapie avec warfarine.

Cette étude a démontré que la bithérapie par dabigatran étexilate et un antagoniste de P2Y12 réduit significativement le risque d'hémorragie par rapport à la trithérapie avec warfarine, avec une non-infériorité pour le critère composite d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui ont bénéficié d'une ICP avec pose de stent.

Traitement des TVP et des 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 étexilate (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 174,0 jours sans surveillance de la coagulation. Chez les patients recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle thérapeutique (INR 2,0 à 3,0) était de 60,6 %.

Les études ont démontré que le traitement par le dabigatran étexilate 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 hazard ratio).

Tableau 22 : 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 étexilate 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 %)
Hazard ratio vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1,09 (0,77 ; 1,54)	
Critères secondaires d'efficacité		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toutes causes	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 toutes causes	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Intervalle de confiance à 95 %	1,49 ; 2,62	1,52 ; 2,66

Prévention des récidives des TVP et des 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 étexilate 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 étexilate était comprise entre 6 et 36 mois (médiane : 534,0 jours). Chez les patients recevant la warfarine, le temps médian passé dans l'intervalle thérapeutique (INR : 2,0 à 3,0) était de 64,9 %.

L'étude RE-MEDY a démontré que le traitement par le dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour était non inférieur à la warfarine (marge de non-infériorité : 2,85 pour le hazard ratio et 2,8 pour la différence de risque).

Tableau 23 : 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 étexilate 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 %)
Hazard ratio <i>vs</i> 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 <i>vs</i> warfarine (%)	0,4	
Intervalle de confiance à 95 %		
Marge de non-infériorité	2,8	
Critères d'efficacité secondaires		
Récidives d'ETEV symptomatiques et décès toutes causes	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 toutes causes	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 étexilate *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 AVK. Le traitement programmé était 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour pendant six mois sans nécessité d'une surveillance.

L'étude RE-SONATE démontre la supériorité du dabigatran étexilate par rapport au placebo dans la prévention des récidives de TVP/EP symptomatiques incluant les décès inexplicés, avec une réduction du risque de 5,6 % à 0,4 % (réduction du risque relatif de 92 % d'après le hazard ratio) 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 étexilate par rapport au placebo.

L'étude a inclus un suivi observationnel de 12 mois après la fin de la période de traitement. L'effet du médicament étudié s'est prolongé après l'arrêt du traitement, et ce jusqu'à la fin de la phase de suivi, indiquant un maintien de l'effet initial du traitement par dabigatran étexilate. 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 étexilate et de 10,7 % dans le groupe placebo (hazard ratio de 0,61 [IC à 95 % : 0,42 à 0,88] ; $p = 0,0082$).

Tableau 24 : 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 étexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo
Patients traités	681	662
Récidives d'ETEV symptomatiques et mortalité associée	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Hazard ratio 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 toutes causes	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 toutes causes	0 (0)	2 (0,3 %)
Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,54	0,04 ; 1,09

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 étexilate 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 étexilate 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 étexilate tôt (c'est-à-dire au 3^e jour) après la chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque

L'Agence européenne des médicaments 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 de prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FANV (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Traitement des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques

L'objectif de l'étude DIVERSITY était de démontrer l'efficacité et la sécurité du dabigatran étexilate, en comparaison au traitement de référence, dans le traitement des ETEV chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité randomisée, en ouvert, en groupes

parallèles. Les patients inclus ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution buvable) de dabigatran étexilate (dose ajustée en fonction de l'âge et du poids), soit le traitement de référence, à savoir des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), des antagonistes de la vitamine K (AVK) ou du fondaparinux (1 patient âgé de 12 ans). Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant la résolution complète de la thrombose, l'absence de récidive de l'ETEV et l'absence de décès lié à un ETEV. Les critères d'exclusion incluaient la présence d'une méningite active, d'une encéphalite ou d'un abcès intracrânien.

Au total, 267 patients ont été randomisés. Parmi eux, 176 patients ont reçu le dabigatran étexilate et 90 patients le traitement de référence (1 des patients randomisés n'a pas été traité). Cent soixante-huit patients étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, 64 patients étaient âgés de 2 à moins de 12 ans et 35 patients avaient moins de 2 ans.

Parmi les 267 patients randomisés, 81 (45,8 %) du groupe dabigatran étexilate et 38 (42,2 %) du groupe traitement de référence ont satisfait le critère d'évaluation principal composite (résolution complète de la thrombose, absence de récidive de l'ETEV et absence de décès lié à un ETEV). La différence de taux correspondante a démontré la non-infériorité du dabigatran étexilate par rapport au traitement de référence. Par ailleurs, les résultats ont généralement été cohérents entre les sous-groupes : aucune différence significative n'a été observée en matière d'effet thérapeutique dans les sous-groupes d'âge, de sexe, de région et de présence de certains facteurs de risque. Pour les 3 strates d'âge, les proportions de patients ayant satisfait le critère d'efficacité principal dans les groupes dabigatran étexilate et traitement de référence étaient respectivement de 13/22 (59,1 %) et 7/13 (53,8 %) chez les patients âgés de < 2 ans, de 21/43 (48,8 %) et 12/21 (57,1 %) chez les patients âgés de 2 à < 12 ans, et de 47/112 (42,0 %) et 19/56 (33,9 %) chez les patients âgés de 12 à < 18 ans.

Des événements hémorragiques majeurs confirmés ont été signalés chez 4 patients (2,3 %) du groupe dabigatran étexilate et chez 2 patients (2,2 %) du groupe traitement de référence. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en matière de délai de survenue du premier événement hémorragique majeur. Trente-huit patients (21,6 %) du groupe dabigatran étexilate et 22 patients (24,4 %) du groupe traitement de référence ont présenté un événement hémorragique confirmé, le plus souvent jugé mineur. Le critère composite d'événement hémorragique majeur (EHM) confirmé ou de saignement non majeur cliniquement pertinent (au cours du traitement) a été rapporté chez 6 patients (3,4 %) du groupe dabigatran étexilate et chez 3 patients (3,3 %) du groupe traitement de référence.

Une étude de cohortes prospective de sécurité de phase III multicentrique, en ouvert, à un seul groupe (étude 1160.108) a été menée pour évaluer la sécurité du dabigatran étexilate dans la prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Les patients dont l'état nécessitait un traitement anticoagulant supplémentaire en raison de la présence d'un facteur de risque clinique après la fin du premier traitement de l'ETEV confirmé (de 3 mois minimum) ou après la fin de l'étude DIVERSITY pouvaient être inclus dans l'étude. Les patients éligibles ont reçu une formulation de dabigatran étexilate adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution buvable) à des doses ajustées en fonction de leur âge et de leur poids jusqu'à la disparition du facteur de risque clinique ou pendant 12 mois maximum. Les critères principaux de l'étude étaient la récidive de l'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et mineurs, et la mortalité (générale et liée à des événements thrombotiques ou thromboemboliques) à 6 et 12 mois. Les événements constituant des critères d'évaluation étaient confirmés en aveugle par un comité de validation indépendant.

Au total, 214 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 162 appartenaient à la strate d'âge 1 (de 12 à moins de 18 ans), 43 à la strate d'âge 2 (de 2 à moins de 12 ans) et 9 à la strate d'âge 3 (moins de 2 ans). Pendant la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont présenté une récidive d'ETEV confirmée par le comité de validation dans les 12 mois suivant le début du traitement. Des événements hémorragiques confirmés par le comité de validation ont été observés chez 48 patients (22,5 %) au cours des 12 premiers mois de la période de traitement. La majorité des événements hémorragiques étaient mineurs. Trois patients (1,4 %) ont présenté un événement hémorragique majeur confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement. Trois patients (1,4 %) ont présenté un saignement non majeur cliniquement pertinent confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement. Aucun décès n'est survenu pendant la période de traitement. Pendant les 12 premiers mois de la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont développé un syndrome post-thrombotique (SPT) ou ont présenté une aggravation de SPT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le dabigatran étexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, dabigatran étexilate, 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 2,0 heures après la prise.

Absorption

Une étude évaluant l'absorption post-opératoire du dabigatran étexilate 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 indépendants 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 étexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

La C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique ont été proportionnelles à la dose.

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 étexilate (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.

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.

Élimination

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 25, la demi-vie est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans des études de phase I, l'exposition (ASC) au dabigatran après administration orale de dabigatran étexilate est environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires adultes présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

Chez un petit nombre de volontaires adultes 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 25 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée.

Débit de filtration glomérulaire (ClCr) [mL/min]	Moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique en % ; intervalle) de la demi-vie [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)

En outre, l'exposition au dabigatran (à l'état résiduel et au pic de concentration) a été évaluée au cours d'une étude pharmacocinétique prospective, ouverte, randomisée, chez des patients atteints de FANV présentant une insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine [ClCr] de 15-30 mL/min) et recevant 75 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour.

Ce schéma posologique a entraîné une moyenne géométrique de la concentration résiduelle de 155 ng/mL (CV géométrique de 76,9 %), mesurée immédiatement avant l'administration de la dose suivante, et une moyenne géométrique de la concentration au pic de 202 ng/mL (CV géométrique de 70,6 %), mesurée deux heures après l'administration de la dernière dose.

L'élimination du dabigatran par hémodialyse a été évaluée chez 7 patients adultes 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 substance éliminée 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 comprise entre 30 et 50 mL/min) avaient en moyenne des concentrations plasmatiques de dabigatran pré- et post-dose 2,29 et 1,81 fois supérieures, 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 100,3 mL/min. 21,7 % des patients avaient une

insuffisance rénale légère ($\text{ClCr} > 50 < 80 \text{ mL/min}$) 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 1,7 fois et 3,4 fois supérieures chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients ayant une $\text{ClCr} > 80 \text{ mL/min}$. Des valeurs de ClCr similaires ont été observées au cours de l'étude RE-COVER II.

Les ClCr médianes dans les études RE-MEDY et RE-SONATE étaient respectivement de 99,0 mL/min et 99,7 mL/min . Respectivement 22,9 % et 22,5 % des patients avaient une $\text{ClCr} > 50 < 80 \text{ mL/min}$, et 4,1 % et 4,8 % avaient une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min dans les 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 une concentration résiduelle inférieure 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 adultes 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 adultes 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 adultes pesant < 50 kg.

Sexe

Chez les patientes présentant une fibrillation atriale, les concentrations résiduelles et post-dose étaient en moyenne supérieures de 30 %. 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.

Population pédiatrique

L'administration orale de dabigatran étexilate conformément à l'algorithme d'administration défini dans le protocole a entraîné des valeurs d'exposition conformes à celles observées chez les adultes atteints de TVP/EP. D'après l'analyse groupée des données pharmacocinétiques issues des études DIVERSITY et 1160.108, les expositions résiduelles (moyenne géométrique) observées chez les patients pédiatriques atteints d'ETEV étaient de 53,9 ng/mL , 63,0 ng/mL et 99,1 ng/mL , respectivement, dans les strates d'âge de 0 à < 2 ans, de 2 à < 12 ans et de 12 à < 18 ans.

Interactions pharmacocinétiques

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 préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés lors des études de toxicologie en 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 pertes pré-implantatoires a été observé chez les femelles exposées à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). À des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel des fœtus et une réduction de la viabilité fœtale ainsi qu'un accroissement des modifications 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).

Dans une étude de toxicité juvénile menée sur des rats Han Wistar, la mortalité a été associée à des événements hémorragiques à des expositions comparables à celles ayant entraîné des hémorragies chez les animaux adultes. Chez les rats adultes et juvéniles, la mortalité est jugée liée à l'activité pharmacologique excessive du dabigatran en association aux forces mécaniques exercées lors de l'administration et de la manipulation. Les données de cette étude de toxicité juvénile n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la sensibilité à la toxicité ni de toxicité spécifique aux animaux juvéniles.

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 étexilate mésilate, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Acide tartrique
Gomme arabique
Hypromellose
Diméticone 350
Talc
Hydroxypropylcellulose

Enveloppe de la gélule

Carraghénane
Chlorure de potassium
Dioxyde de titane
Carmin d'indigo
Hypromellose

Encre noire d'impression

Gomme-laque
Oxyde de fer noir
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette et flacon

3 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette

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

Flacon

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium prédécoupées en doses unitaires contenant 10×1 gélule. Chaque boîte contient 10, 30 ou 60 gélules.

Conditionnement multiple contenant 3 boîtes de 60×1 gélule (180 gélules). Chaque conditionnement de préparations individuelles inclus dans le conditionnement multiple contient 6 plaquettes en aluminium prédécoupées en doses unitaires contenant 10×1 gélule.

Conditionnement multiple contenant 2 boîtes de 50×1 gélule (100 gélules). Chaque conditionnement de préparations individuelles inclus dans le conditionnement multiple contient 5 plaquettes en aluminium prédécoupées en doses unitaires contenant 10×1 gélule.

Plaquettes blanches en aluminium prédécoupées en doses unitaires contenant 10×1 gélule. Chaque boîte contient 60 gélules.

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, veuillez suivre les instructions suivantes :

- Découpez une unité de prise de la plaquette en suivant la ligne de prédécoupage.
- Retirez l'opercule en aluminium et sortez la gélule.
- Ne poussez pas les gélules à travers l'opercule en aluminium.
- Ne retirez l'opercule en 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.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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 PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 mars 2008
Date du dernier renouvellement : 08 janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 20 mg granulés enrobés
Pradaxa 30 mg granulés enrobés
Pradaxa 40 mg granulés enrobés
Pradaxa 50 mg granulés enrobés
Pradaxa 110 mg granulés enrobés
Pradaxa 150 mg granulés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 20 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 30 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 40 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 50 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 110 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 150 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés enrobés.

Granulés enrobés jaunâtres.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques à partir du moment où l'enfant est capable d'avaler des aliments mous et jusqu'à moins de 18 ans.

Pour connaître les formes pharmaceutiques appropriées en fonction de l'âge, voir rubrique 4.2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pradaxa granulés enrobés peut être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, dès lors que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous. Pradaxa gélules peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 8 ans capables d'avaler les gélules entières.

Lors du passage d'une formulation à une autre, il sera peut-être nécessaire de modifier la dose prescrite. La dose indiquée dans le tableau posologique de la formulation concernée doit être prescrite en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

Chez les patients pédiatriques atteints d'ETEV, le traitement doit être instauré après traitement par un anticoagulant par voie parentérale d'au moins 5 jours. Pour la prévention des récidives d'ETEV, le traitement doit également être instauré après le traitement précédent.

Les granulés enrobés de dabigatran étexilate doivent être pris deux fois par jour (matin et soir) à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle d'administration doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée de dabigatran étexilate en granulés enrobés dépend du poids et de l'âge du patient, conformément aux tableaux 1 et 2. Au fil du traitement, cette dose devra être ajustée en fonction du poids et de l'âge du patient.

Aucune recommandation ne peut être donnée quant aux associations de poids et d'âge non reprises dans les tableaux posologiques.

Tableau 1 : Dose individuelle et dose quotidienne totale de dabigatran étexilate en milligrammes (mg) chez les patients âgés de moins de 12 mois ; les doses dépendent du poids du patient en kilogrammes (kg) et de son âge en mois.

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en MOIS		
2,5 à < 3	4 à < 5	20	40
3 à < 4	3 à < 6	20	40
4 à < 5	1 à < 3	20	40
	3 à < 8	30	60
	8 à < 10	40	80
5 à < 7	0 à < 1	20	40
	1 à < 5	30	60
	5 à < 8	40	80
	8 à < 12	50	100
7 à < 9	3 à < 4	40	80
	4 à < 9	50	100
	9 à < 12	60	120
9 à < 11	5 à < 6	50	100
	6 à < 11	60	120
	11 à < 12	70	140
11 à < 13	8 à < 10	70	140
	10 à < 12	80	160
13 à < 16	10 à < 11	80	160
	11 à < 12	100	200

À titre d'information pratique, les sachets peuvent être combinés de la façon suivante pour obtenir les doses individuelles recommandées dans le tableau. D'autres combinaisons sont possibles.

20 mg : 1 sachet de 20 mg

60 mg : 2 sachets de 30 mg

30 mg : 1 sachet de 30 mg

70 mg : 1 sachet de 30 mg plus 1 sachet de 40 mg

40 mg : 1 sachet de 40 mg

80 mg : 2 sachets de 40 mg

50 mg : 1 sachet de 50 mg

100 mg : 2 sachets de 50 mg

Tableau 2 : Dose individuelle et dose quotidiennes totale de dabigatran étexilate en milligrammes (mg) chez les patients âgés de 1 an à moins de 12 ans ; les doses dépendent du poids du patient en kilogrammes (kg) et de son âge en années.

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en ANNÉES		
5 à < 7	1 à < 2	50	100
7 à < 9	1 à < 2	60	120
	2 à < 4	70	140
9 à < 11	1 à < 1,5	70	140
	1,5 à < 7	80	160
11 à < 13	1 à < 1,5	80	160
	1,5 à < 2,5	100	200
	2,5 à < 9	110	220
13 à < 16	1 à < 1,5	100	200
	1,5 à < 2	110	220
	2 à < 12	140	280
16 à < 21	1 à < 2	110	220
	2 à < 12	140	280
21 à < 26	1,5 à < 2	140	280
	2 à < 12	180	360
26 à < 31	2,5 à < 12	180	360
31 à < 41	2,5 à < 12	220	440
41 à < 51	4 à < 12	260	520
51 à < 61	5 à < 12	300	600
61 à < 71	6 à < 12	300	600
71 à < 81	7 à < 12	300	600
> 81	10 à < 12	300	600

À titre d'information pratique, les sachets peuvent être combinés de la façon suivante pour obtenir les doses individuelles recommandées dans le tableau. D'autres combinaisons sont possibles.

50 mg : 1 sachet de 50 mg	140 mg : 1 sachet de 30 mg plus 1 sachet de 110 mg
60 mg : 2 sachets de 30 mg	180 mg : 1 sachet de 30 mg plus 1 sachet de 150 mg
70 mg : 1 sachet de 30 mg plus 1 sachet de 40 mg	220 mg : 2 sachets de 110 mg
80 mg : 2 sachets de 40 mg	260 mg : 1 sachet de 110 mg plus 1 sachet de 150 mg
100 mg : 2 sachets de 50 mg	300 mg : 2 sachets de 150 mg
110 mg : 1 sachet de 110 mg	

Évaluation de la fonction rénale avant et pendant le traitement

Avant l'instauration du traitement, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être calculé au moyen de la formule de Schwartz (méthode utilisée pour le dosage de la créatinine à vérifier auprès du laboratoire local).

Le traitement par dabigatran étexilate est contre-indiqué chez les patients pédiatriques présentant un DFGe < 50 mL/min/1,73 m² (voir rubrique 4.3).

La dose prescrite aux patients présentant un DFGe supérieur ou égal à 50 mL/min/1,73 m² doit être déterminée selon les tableaux 1 et 2.

Pendant le traitement, la fonction rénale doit être évaluée dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (par exemple, hypovolémie, déshydratation, association avec certains médicaments, etc.).

Durée d'utilisation

La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation du profil bénéfice/risque.

Dose oubliée

Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran étexilate 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 jamais prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. Si une dose a été prise partiellement, ne pas tenter d'administrer une deuxième dose à ce moment-là, mais administrer la dose suivante comme prévu, c'est-à-dire environ 12 heures plus tard.

Arrêt du dabigatran étexilate

Le traitement par dabigatran étexilate ne doit pas être arrêté sans l'avis d'un médecin. Les aidants doivent être informés qu'il leur faut contacter le médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une dyspepsie, apparaissent (voir rubrique 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran étexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate :

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer le dabigatran étexilate 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 du dabigatran étexilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK) :

Les patients doivent commencer à prendre les AVK 3 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate. Le dabigatran étexilate pouvant influencer l'international normalised ratio (INR), l'INR reflètera davantage l'effet des AVK lorsque le dabigatran étexilate aura été interrompu depuis au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran étexilate :

Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran étexilate peut être administré dès que l'INR est < 2,0.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré par voie orale.

Les granulés enrobés doivent être mélangés à de la nourriture, exclusivement à du jus de pomme ou aux aliments mous indiqués dans les instructions d'administration, avant la prise. Une fois mélangé à de la nourriture ou à du jus de pomme, le médicament doit être administré dans un délai de 30 minutes. Les granulés enrobés ne doivent pas être mélangés à du lait ou à des produits laitiers.

Ce médicament ne doit pas être administré au moyen d'une sonde d'alimentation.

Des instructions détaillées concernant l'utilisation de ce médicament se trouvent dans la notice, à la rubrique « Instructions d'administration ».

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

- DFGe < 50 mL/min/1,73 m² chez les patients pédiatriques
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale 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 ophtalmologique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans les circonstances particulières suivantes : Changement de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou administration d'une 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 des inhibiteurs puissants de la P-gp : le kéroconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, la dronédarone et l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (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

Risque hémorragique

Le dabigatran étexilate doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments altérant l'hémostase par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Au cours du traitement, 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.

L'efficacité et la sécurité de l'agent spécifique de réversion, à savoir l'idarucizumab, utilisé chez l'adulte, dans les situations de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés, lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran. Chez les patients adultes, les autres options possibles sont l'administration de sang total frais ou de plasma frais congelé, de concentré de facteurs de coagulation (activés ou non activés), de facteur VIIa recombinant ou de concentrés plaquettaires (voir également rubrique 4.9).

L'administration d'antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) 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).

Facteurs de risque

Le tableau 3 récapitule les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique.

Tableau 3 : Facteurs de risque pouvant majorer le risque hémorragique.

	Facteur de risque
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<p><u>Majeur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs puissants de la P-gp (voir rubriques 4.3 et 4.5) • Traitement concomitant avec un inhibiteur faible à modéré de la P-gp (par exemple, amiodarone, vérapamil, quinidine et ticagrélor ; voir rubrique 4.5)
Interactions pharmacodynamiques (voir rubrique 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS et autres antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel • AINS • ISRS ou IRSNA • Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation • Thrombopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes • Biopsie récente, traumatisme majeur • Endocardite bactérienne • œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien

L'administration concomitante de dabigatran étexilate et d'inhibiteurs de la P-gp n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques, mais pourrait augmenter le risque de saignement (voir rubrique 4.5).

Précautions et prise en charge du risque hémorragique

Pour la prise en charge des complications hémorragiques, voir également rubrique 4.9.

Évaluation du profil bénéfice/risque

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. Le dabigatran étexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.

Les données cliniques concernant les patients pédiatriques présentant des facteurs de risque, notamment les patients présentant une méningite active, une encéphalite ou un abcès intracrânien (voir rubrique 5.1), sont limitées. Chez ces patients, le dabigatran étexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice attendu est supérieur au risque de saignement.

Surveillance clinique étroite

Une surveillance étroite à la 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 tableau 3 ci-dessus). Une attention particulière est requise lorsque le dabigatran étexilate est administré conjointement à du vérapamil, de l'amiodarone, de la quinidine ou de la clarithromycine (inhibiteurs de la P-gp) et en particulier en cas de saignement, notamment chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée (voir rubrique 4.5).

Une surveillance étroite à la recherche de signes d'hémorragies est recommandée chez les patients traités concomitamment avec des AINS (voir rubrique 4.5).

Arrêt du dabigatran étexilate

Le traitement par dabigatran étexilate doit être arrêté chez les patients développant une insuffisance rénale aiguë.

En cas de saignement sévère, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée.

L'efficacité et la sécurité de l'agent de réversion spécifique du dabigatran (idarucizumab) n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

Analyse des paramètres de coagulation

Bien que, d'une façon générale, l'utilisation de ce médicament ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine, la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile en présence de facteurs de risque additionnels pour déceler une exposition excessive au dabigatran.

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 leurs résultats doivent être interprétés avec prudence (voir rubrique 5.1) en raison de la variabilité entre les tests.

La mesure de l'INR (international normalised ratio) n'est pas fiable chez les patients traités par dabigatran étexilate, et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. De ce fait, la mesure de l'INR ne doit pas être pratiquée.

Les valeurs seuils, à l'état résiduel, des tests de la coagulation pouvant être associées à un risque accru de saignement chez les patients pédiatriques sont inconnues.

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 (LSN) selon les fourchettes de référence de chaque laboratoire.

Actes chirurgicaux et interventions

Les patients sous dabigatran étexilate 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 étexilate 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

Le dabigatran étexilate doit être provisoirement arrêté.

L'efficacité et la sécurité de l'agent de réversion spécifique du dabigatran (idarucizumab) n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

Chirurgie/ interventions en urgence différée

Le dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 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 dabigatran étexilate 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé.

Le tableau 4 récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients pédiatriques.

Tableau 4 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients pédiatriques

Fonction rénale (DFGe en mL/min/1,73 m ²)	Le dabigatran doit être arrêté avant une chirurgie programmée
> 80	24 heures avant
50 – 80	2 jours avant
< 50	Ces patients n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.3).

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire

Les interventions telles qu'une rachianesthésie peuvent nécessiter une hémostase complète.

Le risque d'hématome rachidien ou épidual peut être augmenté en cas de geste traumatique ou répété et en cas d'utilisation prolongée de cathéters périduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté pour administrer la première dose de dabigatran étexilate. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidual est requise chez ces patients.

Phase post-opératoire

Le traitement par dabigatran étexilate doit être repris/débuté 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 (voir tableau 3) 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 sécurité du dabigatran étexilate chez ces patients qui doivent donc être traités avec prudence.

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 dabigatran étexilate n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

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

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), dont le dabigatran étexilate, ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides. En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs

à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Patients atteints de cancer évolutif

Les données sur l'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques atteints de cancer évolutif sont limitées.

Population pédiatrique très spécifique

Chez certains patients pédiatriques très spécifiques (p. ex., patients présentant une maladie de l'intestin grêle pouvant altérer l'absorption), l'utilisation d'un anticoagulant par voie parentérale doit être envisagée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interactions avec des transporteurs

Le dabigatran étexilate est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (voir tableau 5) devrait augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran.

Bien que non définie spécifiquement, 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. (Voir également rubriques 4.3, 4.4 et 5.1)

Tableau 5 : Interactions avec des transporteurs

<i>Inhibiteurs de la P-gp</i>	
<i>Utilisation concomitante contre-indiquée (voir rubrique 4.3)</i>	
Kétoconazole	Le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la C _{max} du dabigatran respectivement de 2,38 fois et de 2,35 fois après une dose orale unique de 400 mg, et respectivement de 2,53 fois et 2,49 fois après des doses orales multiples de 400 mg de kétoconazole, une fois par jour.
Dronédarone	Lorsque le dabigatran étexilate et la dronedarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la C _{max} du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4 fois et 2,3 fois, respectivement, après administration multiple de dronedarone à 400 mg deux fois par jour, et d'environ 2,1 fois et 1,9 fois, respectivement, après une dose unique de 400 mg.
Itraconazole, ciclosporine	Compte tenu des résultats <i>in vitro</i> , un effet similaire à celui obtenu avec le kétoconazole peut être attendu.
Glécaprévir/ pibrentasvir	L'utilisation concomitante de dabigatran etexilate avec l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (inhibiteurs de la P-gp) augmente l'exposition au dabigatran et peut augmenter le risque de saignement.
<i>Utilisation concomitante non recommandée</i>	
Tacrolimus	Il a été observé avec le tacrolimus, <i>in vitro</i> , 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 étexilate associé au tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées avec un autre substrat de la P-gp (évérolimus) 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.
<i>Prudence à exercer en cas d'utilisation concomitante (voir rubrique 4.4)</i>	
Vérapamil	<p>Lorsque le dabigatran étexilate (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 rubrique 4.4).</p> <p>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 étexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 2,8 fois et de l'ASC d'environ 2,5 fois). L'effet a été progressivement diminué lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 1,9 fois et de l'ASC d'environ 1,7 fois) ou lors de l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la C_{max} d'environ 1,6 fois et de l'ASC d'environ 1,5 fois).</p> <p>Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après la prise de dabigatran étexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 1,1 fois et de l'ASC d'environ 1,2 fois). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures.</p>
Amiodarone	Lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate 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 1,6 fois et 1,5 fois. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la possibilité d'une interaction persiste pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone (voir rubrique 4.4).
Quinidine	La quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1 000 mg. Le dabigatran étexilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3 ^e jour avec ou sans quinidine. L'ASC _{t,ss} et la $C_{max,ss}$ du dabigatran étaient augmentées en moyenne respectivement de 1,53 fois et 1,56 fois avec l'utilisation concomitante de quinidine (voir rubrique 4.4).
Clarithromycine	Lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que le dabigatran étexilate chez des volontaires sains, une augmentation de l'ASC d'environ 1,19 fois et de la C_{max} d'environ 1,15 fois a été observée.
Ticagrélor	<p>Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran étexilate a été administrée simultanément avec une dose de charge de 180 mg de ticagrélor, l'ASC et la C_{max} du dabigatran ont augmenté respectivement de 1,73 fois et 1,95 fois. Après des doses multiples de ticagrélor de 90 mg deux fois par jour, l'augmentation de l'exposition au dabigatran est respectivement de 1,56 fois et 1,46 fois pour la C_{max} et l'ASC.</p> <p>Une administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrélor et de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre) augmente les valeurs d'ASC_{t,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran respectivement de 1,49 fois et 1,65 fois, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Quand une dose de charge de 180 mg de ticagrélor est donnée 2 heures après l'administration de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre), l'augmentation des valeurs d'ASC_{t,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran se réduit à 1,27 fois et 1,23 fois respectivement, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Cette prise décalée est recommandée pour démarrer l'administration de ticagrélor avec une dose de charge.</p> <p>L'administration concomitante de 90 mg de ticagrélor 2 fois par jour (dose</p>

	d'entretien) et de 110 mg de dabigatran étexilate augmente les valeurs ajustées d'ASC _{T,ss} et de C _{max,ss} du dabigatran de respectivement 1,26 fois et 1,29 fois, par rapport au dabigatran étexilate administré seul.
Posaconazole	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 le dabigatran étexilate est administré de façon concomitante au posaconazole.
<u>Inducteurs de la P-gp</u>	
Utilisation concomitante devant être évitée	
tels que rifampicine, millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazépine ou phénytoïne	<p>L'administration concomitante devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran.</p> <p>Un pré-traitement de rifampicine, inducteur puissant, à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué le pic total de dabigatran et l'exposition totale respectivement de 65,5 et 67 %. Au 7^e 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.</p>
<u>Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir</u>	
Utilisation concomitante non recommandée	
tels que Ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase	Ils 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 le dabigatran étexilate.
<u>Substrat de la P-gp</u>	
Digoxine	Dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate 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.

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 le dabigatran étexilate : anticoagulants tels que les héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), thrombolytiques, antivitamines 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 ticagrélor, le dextran et la sulfipyrazone (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).

Tableau 6 : Interactions avec les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

AINS	Les AINS administrés pour une analgésie de courte durée n'ont pas été associés à une augmentation du risque hémorragique en cas d'administration avec le dabigatran étexilate. En administration prolongée, les AINS ont augmenté le risque hémorragique d'environ 50 % pour le dabigatran étexilate et la warfarine dans un essai clinique de phase III qui comparait le dabigatran à la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez des patients atteints de fibrillation atriale (RE-LY).
Clopidogrel	Chez de jeunes hommes volontaires sains, l'administration concomitante de dabigatran étexilate et de clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire par rapport au clopidogrel en monothérapie. De plus, les valeurs d'ASC _{τ,ss} et de C _{max,ss} du dabigatran ainsi que les tests de la coagulation mesurant l'effet du dabigatran, ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurant l'effet du clopidogrel n'ont quasiment pas été modifiés entre le traitement combiné et les monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, les valeurs d'ASC _{τ,ss} et de C _{max,ss} du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (voir rubrique 4.4).
AAS	L'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran étexilate 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).
HBPM	L'utilisation concomitante d'HBPM, telle que l'énoxaparine, et de dabigatran étexilate 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 étexilate seul (dose unique de 220 mg). Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran étexilate associée à un pré-traitement par énoxaparine par rapport à celle observée après un traitement par dabigatran étexilate seul. Cela serait dû à un effet rémanant 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.

Autres interactions**Tableau 7 : Autres interactions**

<u>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine (ISRN)</u>	
ISRS, ISRN	Les ISRS et les ISRN ont augmenté le risque de saignement dans tous les groupes de traitement d'une étude clinique de phase III comparant le dabigatran à la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation atriale (RE-LY).
<u>Substances influençant le pH gastrique</u>	
Pantoprazole	Une diminution d'environ 30 % de l'ASC du dabigatran 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 dabigatran étexilate et de ranitidine.

Interactions liées au profil métabolique du dabigatran étexilate et du dabigatran

Le dabigatran étexilate 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par Pradaxa.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Pradaxa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain 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 doit être interrompu au cours du traitement avec Pradaxa.

Fertilité

Aucune donnée disponible chez l'être humain.

Dans des études chez l'animal, un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation des pertes pré-implantatoires 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 (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le dabigatran étexilate n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le dabigatran étexilate a été évalué dans des essais cliniques menés chez approximativement 64 000 patients au total, parmi lesquels environ 35 000 patients ont reçu le dabigatran étexilate. La sécurité du dabigatran étexilate dans le traitement des ETEV et la prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques a été étudiée dans le cadre de deux essais de phase III (DIVERSITY et 1160.108). Au total, 328 patients pédiatriques ont reçu du dabigatran étexilate. Les patients ont reçu une formulation de dabigatran étexilate adaptée à leur âge et à des doses calculées en fonction de leur âge et de leur poids.

Le profil de sécurité attendu chez l'enfant devrait être globalement comparable à celui des adultes.

Au total, 26 % des patients pédiatriques traités par dabigatran étexilate pour un ETEV ou en prévention de récidives d'ETEV ont présenté des effets indésirables.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 8 présente les effets indésirables identifiés lors des études portant sur le traitement des ETEV et sur la prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques. Ils sont classés par système classe organe (SOC) et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 8 : Effets indésirables

	Fréquence
Système classe organe/terme préférentiel	Traitement des ETEV et prévention des récidives d'ETEV chez les patients pédiatriques
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Fréquent
Diminution de l'hémoglobinémie	Peu fréquent
Thrombopénie	Fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Neutropénie	Peu fréquent
Agranulocytose	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Rash	Fréquent
Prurit	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
Angio-oedème	Fréquence indéterminée
Urticaire	Fréquent
Bronchospasme	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hématome	Fréquent
Hémorragie	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Épistaxis	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent
Douleurs abdominales	Peu fréquent
Diarrhée	Fréquent
Dyspepsie	Fréquent
Nausée	Fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Fréquence indéterminée
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'œsophage	Fréquence indéterminée
Gastro-œsophagite	Peu fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Dysphagie	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquence indéterminée
Augmentation de lalanine	Peu fréquent

aminotransférase	
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie cutanée	Peu fréquent
Alopécie	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Hémarthrose	Fréquence indéterminée
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	Fréquence indéterminée
Hémorragie au site d'un cathéter	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Hémorragie traumatique	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables

Réactions hémorragiques

En raison du mode d'action pharmacologique, l'utilisation du dabigatran étexilate peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou visible d'un tissu ou d'un organe. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris l'issue fatale) seront différents en fonction du site et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Dans des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple gastro-intestinales, uro-génitales) ont été plus fréquemment observés lors d'un traitement à long terme par dabigatran étexilate comparé à un traitement par AVK. C'est pourquoi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire évaluant l'hémoglobine/hématocrite peuvent aider à déceler les saignements occultes. Le risque de saignement peut être accru dans certains groupes de patients, notamment les patients présentant une insuffisance rénale modérée et/ou sous traitement concomitant influençant l'hémostase ou par des inhibiteurs puissants de la P-gp (voir rubrique 4.4 Risque hémorragique). Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, un étourdissement, des maux de tête ou un gonflement inexpliqué, une dyspnée et un choc inexpliqué.

Des complications hémorragiques connues, telles qu'un syndrome des loges, une insuffisance rénale aiguë suite à une hypoperfusion et une néphropathie liée aux anticoagulants chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants, ont été rapportées avec le dabigatran étexilate. Il convient dès lors d'envisager la possibilité d'une hémorragie lorsque l'on évalue l'état d'un patient sous anticoagulant.

Dans les deux essais de phase III portant sur l'indication de traitement des ETEV et de prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques, au total, 7 patients (2,1 %) ont présenté un événement hémorragique majeur, 5 patients (1,5 %) un événement hémorragique non majeur mais cliniquement pertinent et 75 patients (22,9 %) un événement hémorragique mineur. D'une manière générale, les événements hémorragiques étaient plus fréquents dans le groupe d'âge le plus élevé (12 à < 18 ans : 28,6 %) que dans les groupes d'âge inférieurs (0 à < 2 ans : 23,3 % ; 2 à < 12 ans : 16,2 %). Des saignements majeurs ou sévères peuvent conduire à une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès, indépendamment de la localisation.

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 déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L’administration de doses de dabigatran étexilate supérieures à celles recommandées expose le patient 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 répétées du TT dilué permettent de prévoir le moment où certains niveaux de concentration du dabigatran seront atteints (voir rubrique 5.1).

Une anticoagulation excessive peut nécessiter l’arrêt du traitement par dabigatran étexilate. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. 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).

Prise en charge des complications hémorragiques

En cas de complication hémorragique, le traitement par dabigatran étexilate doit être arrêté et l’origine du saignement recherchée. 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.

L’utilisation de concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) ou de facteur VIIa recombinant peut être envisagée. Il existe des données expérimentales en faveur du rôle de ces médicaments pour inverser l’effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilité 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 thrombopénie existante, ou si des antiagrégants plaquettaires 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, inhibiteurs directs de la thrombine, Code ATC : B01AE07

Mécanisme d’action

Le dabigatran étexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n’exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran étexilate 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 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 étexilate 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, qui peut être comparée 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.

Efficacité et sécurité cliniques

L'objectif de l'étude DIVERSITY était de démontrer l'efficacité et la sécurité du dabigatran étexilate, en comparaison au traitement de référence, dans le traitement des ETEV chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité randomisée, en ouvert, en groupes parallèles. Les patients inclus ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution buvable) de dabigatran étexilate (dose ajustée en fonction de l'âge et du poids), soit le traitement de référence, à savoir des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), des antagonistes de la vitamine K (AVK) ou du fondaparinux (1 patient âgé de 12 ans). Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant la résolution complète de la thrombose, l'absence de récidive de l'ETEV et l'absence de décès lié à un ETEV. Les critères d'exclusion incluaient la présence d'une méningite active, d'une encéphalite ou d'un abcès intracrânien.

Au total, 267 patients ont été randomisés. Parmi eux, 176 patients ont reçu le dabigatran étexilate et 90 patients le traitement de référence (1 des patients randomisés n'a pas été traité). Cent soixante-huit patients étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, 64 patients étaient âgés de 2 à moins de 12 ans et 35 patients avaient moins de 2 ans.

Parmi les 267 patients randomisés, 81 (45,8 %) du groupe dabigatran étexilate et 38 (42,2 %) du groupe traitement de référence ont satisfait le critère d'évaluation principal composite (résolution complète de la thrombose, absence de récidive de l'ETEV et absence de décès lié à un ETEV). La différence de taux correspondante a démontré la non-infériorité du dabigatran étexilate par rapport au traitement de référence. Par ailleurs, les résultats ont généralement été cohérents entre les sous-groupes : aucune différence significative n'a été observée en matière d'effet thérapeutique dans les sous-groupes d'âge, de sexe, de région et de présence de certains facteurs de risque. Pour les 3 strates d'âge, les proportions de patients ayant satisfait le critère d'efficacité principal dans les groupes dabigatran étexilate et traitement de référence étaient respectivement de 13/22 (59,1 %) et 7/13 (53,8 %) chez les patients âgés de < 2 ans, de 21/43 (48,8 %) et 12/21 (57,1 %) chez les patients âgés de 2 à < 12 ans, et de 47/112 (42,0 %) et 19/56 (33,9 %) chez les patients âgés de 12 à < 18 ans. Des événements hémorragiques majeurs confirmés ont été signalés chez 4 patients (2,3 %) du groupe

dabigatran étexilate et chez 2 patients (2,2 %) du groupe traitement de référence. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en matière de délai de survenue du premier événement hémorragique majeur. Trente-huit patients (21,6 %) du groupe dabigatran étexilate et 22 patients (24,4 %) du groupe traitement de référence ont présenté un événement hémorragique confirmé, le plus souvent jugé mineur. Le critère composite d'événement hémorragique majeur (EHM) confirmé ou de saignement non majeur cliniquement pertinent (au cours du traitement) a été rapporté chez 6 patients (3,4 %) du groupe dabigatran étexilate et chez 3 patients (3,3 %) du groupe traitement de référence.

Une étude de cohortes prospective de sécurité de phase III multicentrique, en ouvert, à un seul groupe (étude 1160.108) a été menée pour évaluer la sécurité du dabigatran étexilate dans la prévention des récidives d'ETEV chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Les patients dont l'état nécessitait un traitement anticoagulant supplémentaire en raison de la présence d'un facteur de risque clinique après la fin du premier traitement de l'ETEV confirmé (de 3 mois minimum) ou après la fin de l'étude DIVERSITY pouvaient être inclus dans l'étude. Les patients éligibles ont reçu une formulation de dabigatran étexilate adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution buvable) à des doses ajustées en fonction de leur âge et de leur poids jusqu'à la disparition du facteur de risque clinique ou pendant 12 mois maximum. Les critères principaux de l'étude étaient la récidive de l'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et mineurs, et la mortalité (générale et liée à des événements thrombotiques ou thromboemboliques) à 6 et 12 mois. Les événements constituant des critères d'évaluation étaient confirmés en aveugle par un comité de validation indépendant.

Au total, 214 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 162 appartenaient à la strate d'âge 1 (de 12 à moins de 18 ans), 43 à la strate d'âge 2 (de 2 à moins de 12 ans) et 9 à la strate d'âge 3 (moins de 2 ans). Pendant la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont présenté une récidive d'ETEV confirmée par le comité de validation dans les 12 mois suivant le début du traitement. Des événements hémorragiques confirmés par le comité de validation ont été observés chez 48 patients (22,5 %) au cours des 12 premiers mois de la période de traitement. La majorité des événements hémorragiques étaient mineurs. Trois patients (1,4 %) ont présenté un événement hémorragique majeur confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement. Trois patients (1,4 %) ont présenté un saignement non majeur cliniquement pertinent confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement. Aucun décès n'est survenu pendant la période de traitement. Pendant les 12 premiers mois de la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont développé un syndrome post-thrombotique (SPT) ou ont présenté une aggravation de SPT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration orale de dabigatran étexilate conformément à l'algorithme d'administration défini dans le protocole a entraîné des valeurs d'exposition conformes à celles observées chez les adultes atteints de TVP/EP. D'après l'analyse groupée des données pharmacocinétiques issues des études DIVERSITY et 1160.108, les expositions résiduelles (moyenne géométrique) observées chez les patients pédiatriques atteints d'ETEV étaient de 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL et 99,1 ng/mL, respectivement, dans les strates d'âge de 0 à < 2 ans, de 2 à < 12 ans et de 12 à < 18 ans.

Expérience chez les patients adultes

Absorption

La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5 % après administration orale de Pradaxa gélules.

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 2,0 heures après la prise.

Une étude évaluant l'absorption post-opératoire du dabigatran étexilate 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

nels que l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et des effets chirurgicaux indépendants 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 étexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic. Pradaxa granulés enrobés ne doit pas être mélangé à du lait ou à des produits laitiers (voir rubrique 4.5).

La C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique ont été proportionnelles à la dose.

Distribution

Chez l'adulte, 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.

Biotransformation

Après administration orale, le dabigatran étexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, dabigatran étexilate, en son principe actif, dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, constitue la principale réaction métabolique.

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.

Élimination

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.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans des études de phase I, l'exposition (ASC) au dabigatran après administration orale de dabigatran étexilate est environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires adultes présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

Chez un petit nombre de volontaires adultes 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 4.3 et 4.4).

Tableau 9 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée (adultes).

Débit de filtration glomérulaire (ClCr) [mL/min]	Moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique en % ; intervalle) de la demi-vie [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)

En outre, l'exposition au dabigatran (à l'état résiduel et au pic de concentration) a été évaluée au cours d'une étude pharmacocinétique prospective, ouverte, randomisée, chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) présentant une insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine [ClCr] de 15-30 mL/min) et recevant 75 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour.

Ce schéma posologique a entraîné une moyenne géométrique de la concentration résiduelle de 155 ng/mL (CV géométrique de 76,9 %), mesurée immédiatement avant l'administration de la dose suivante, et une moyenne géométrique de la concentration au pic de 202 ng/mL (CV géométrique de 70,6 %), mesurée deux heures après l'administration de la dernière dose.

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 substance éliminée 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.

Insuffisance hépatique

Aucune modification de l'exposition au dabigatran n'a été observée chez 12 sujets adultes présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) comparativement à 12 témoins (voir rubrique 4.4).

Sexe

Chez les patientes présentant une fibrillation atriale, les concentrations résiduelles et post-dose étaient en moyenne supérieures de 30 %. Aucun ajustement de dose n'est recommandé (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

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 préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés lors des études de toxicologie en 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 pertes pré-implantatoires a été observé chez les femelles exposées à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). À des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel des fœtus et une réduction de la viabilité fœtale ainsi qu'un accroissement des modifications 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).

Dans une étude de toxicité juvénile menée sur des rats Han Wistar, la mortalité a été associée à des événements hémorragiques à des expositions comparables à celles ayant entraîné des hémorragies chez les animaux adultes. Chez les rats adultes et juvéniles, la mortalité est jugée liée à l'activité pharmacologique excessive du dabigatran en association aux forces mécaniques exercées lors de l'administration et de la manipulation. Les données de cette étude de toxicité juvénile n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la sensibilité à la toxicité ni de toxicité spécifique aux animaux juvéniles.

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 étexilate mésilate, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide tartrique
Gomme arabique
Hypromellose
Diméticone 350
Talc
Hydroxypropylcellulose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture de la poche en aluminium

Après ouverture de la poche en aluminium contenant les sachets de granulés enrobés et le dessicant, le médicament doit être utilisé dans les 6 mois.

Après la première ouverture du sachet

Le sachet ouvert ne peut pas être conservé et doit être utilisé immédiatement après ouverture.

Après la préparation

Une fois mélangé à des aliments mous ou à du jus de pomme, le médicament doit être administré dans un délai de 30 minutes.

6.4 Précautions particulières de conservation

La poche en aluminium contenant les sachets de granulés enrobés ne doit être ouverte qu'immédiatement avant l'utilisation du premier sachet afin de conserver les sachets à l'abri de l'humidité.

Après ouverture de la poche en aluminium, n'ouvrir chaque sachet qu'immédiatement avant utilisation afin de le protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche en aluminium de 60 sachets argentés en PET/aluminium/PEBD contenant les granulés enrobés et un dessiccant (étiqueté « DO NOT EAT », avec pictogramme, et « SILICA GEL »).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/025
EU/1/08/442/026
EU/1/08/442/027
EU/1/08/442/028
EU/1/08/442/029
EU/1/08/442/030

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

Date de première autorisation : 18 mars 2008
Date du dernier renouvellement : 08 janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

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

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
France

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots de Pradaxa granulés enrobés :

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
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 DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance 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.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à 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 réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction 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
- Des guides de prescription
- Des cartes de surveillance des patients

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
- Tableaux posologiques pour les différentes formes pharmaceutiques (indication d'ETEV chez les patients pédiatriques uniquement)
- Recommandations pour l'estimation de la fonction rénale
- Recommandations pour la diminution des doses chez les populations à risque (indications chez l'adulte uniquement)
- Prise en charge des surdosages
- Utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation
- Que tous les patients/aidants doivent recevoir une carte de surveillance du patient et être avertis :
 - Des signes et symptômes de saignement et des situations dans lesquelles 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 des médicaments que le patient prend
 - 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR PLAQUETTE DE GÉLULES À 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule
10 × 1 gélule
30 × 1 gélule
60 × 1 gélule

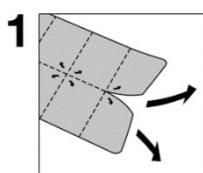
5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.

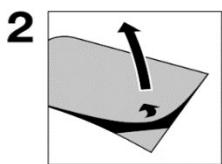
Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/001 10 × 1 gélule
EU/1/08/442/002 30 × 1 gélule
EU/1/08/442/003 60 × 1 gélule
EU/1/08/442/017 60 × 1 gélule

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pradaxa 75 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE DE GÉLULES À 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules capsule
dabigatran étexilate

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

☛ Tirer

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES BLANCHES OU
LES FILMS THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE DE GÉLULES À 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules capsule
dabigatran étexilate

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

☛ Tirer

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON DE GÉLULES À 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule
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.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus. (uniquement applicable à la boîte et non à l'étiquette du flacon)

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR PLAQUETTE DE GÉLULES À 110 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule
10 × 1 gélule
30 × 1 gélule
60 × 1 gélule

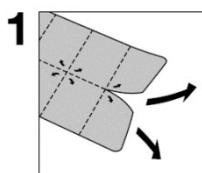
5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.

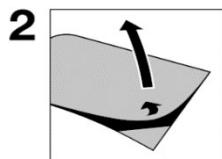
Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/005 10 × 1 gélule
EU/1/08/442/006 30 × 1 gélule
EU/1/08/442/007 60 × 1 gélule
EU/1/08/442/018 60 × 1 gélule

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pradaxa 110 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule
60 × 1 gélule. Une boîte d'un conditionnement multiple ne peut être vendue séparément.

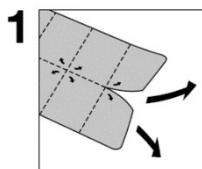
5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.

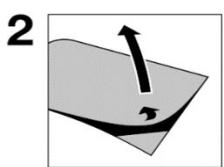
Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/014

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**FARDELAGE TRANSPARENT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 180 (3 BOÎTES DE 60 GÉLULES) – INCLUANT LA BLUE BOX – GÉLULES À 110 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pradaxa 110 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule
Conditionnement multiple : 180 (3 boîtes de 60 × 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/014

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule
50 × 1 gélule. Une boîte d'un conditionnement multiple ne peut être vendue séparément.

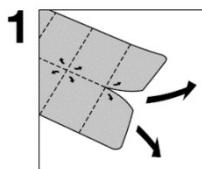
5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.

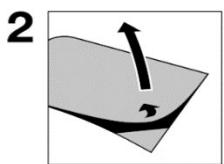
Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/015

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**FARDELAGE TRANSPARENT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 100 (2 BOÎTES DE 50 GÉLULES) – INCLUANT LA BLUE BOX – GÉLULES À 110 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pradaxa 110 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule
Conditionnement multiple : 100 (2 boîtes de 50 × 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/015

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 110 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE DE GÉLULES À 110 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules capsule
dabigatran étexilate

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

☛ Tirer

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES BLANCHES OU
LES FILMS THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE DE GÉLULES À 110 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules capsule
dabigatran étexilate

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

☛ Tirer

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON DE GÉLULES À 110 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule
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.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus. (uniquement applicable à la boîte et non à l'étiquette du flacon)

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR PLAQUETTE DE GÉLULES À 150 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule
10 × 1 gélule
30 × 1 gélule
60 × 1 gélule

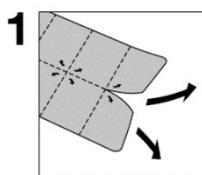
5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.

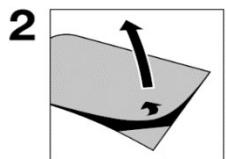
Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/009 10 × 1 gélule
EU/1/08/442/010 30 × 1 gélule
EU/1/08/442/011 60 × 1 gélule
EU/1/08/442/019 60 × 1 gélule

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pradaxa 150 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 180 (3 BOÎTES DE 60 GÉLULES) – SANS LA BLUE BOX – GÉLULES À 150 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pradaxa 150 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule
60 × 1 gélule. Une boîte d'un conditionnement multiple ne peut être vendue séparément.

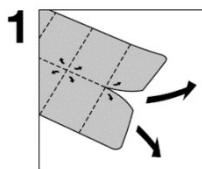
5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.

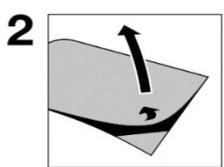
Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**FARDELAGE TRANSPARENT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 180 (3 BOÎTES DE 60 GÉLULES) – INCLUANT LA BLUE BOX – GÉLULES À 150 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pradaxa 150 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule
Conditionnement multiple : 180 (3 boîtes de 60 × 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule
50 × 1 gélule. Une boîte d'un conditionnement multiple ne peut être vendue séparément.

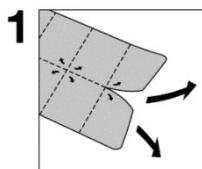
5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler les gélules entières, ne pas les mâcher ni les écraser.

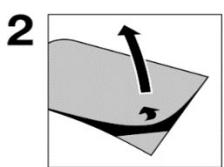
Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.



Découper



Enlever

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/016

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**FARDELAGE TRANSPARENT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 100 (2 BOÎTES DE 50 GÉLULES) – INCLUANT LA BLUE BOX – GÉLULES À 150 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pradaxa 150 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

gélule
Conditionnement multiple : 100 (2 boîtes de 50 × 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/016

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 150 mg gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE DE GÉLULES À 150 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules capsule
dabigatran étexilate

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

☛ Tirer

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES BLANCHES OU
LES FILMS THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE DE GÉLULES À 150 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules capsule
dabigatran étexilate

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

☛ Tirer

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON DE GÉLULES À 150 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 150 mg gélules
dabigatran étexilate

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule
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.

Une carte de surveillance du patient se trouve à l'intérieur.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/013

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus. (uniquement applicable à la boîte et non à l'étiquette du flacon)

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE POUR GRANULÉS ENROBÉS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pradaxa 20 mg granulés enrobés

Pradaxa 30 mg granulés enrobés

Pradaxa 40 mg granulés enrobés

Pradaxa 50 mg granulés enrobés

Pradaxa 110 mg granulés enrobés

Pradaxa 150 mg granulés enrobés

dabigatran étexilate

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

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 20 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 30 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 40 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 50 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 110 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 150 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

granulés enrobés

60 sachets contenant des granulés enrobés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Une carte de surveillance du patient et une notice en langue locale se trouvent à l'intérieur.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après ouverture, le médicament doit être utilisé dans les 6 mois.

Conserver les sachets fermés jusqu'à utilisation.

Une fois mélangé à un aliment mou ou à du jus de pomme, utiliser dans un délai de 30 minutes.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

La poche en aluminium contenant les sachets de granulés enrobés de Pradaxa ne doit être ouverte qu'immédiatement avant l'utilisation du premier sachet afin de conserver les sachets à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/025 60 × Pradaxa 20 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/026 60 × Pradaxa 30 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/027 60 × Pradaxa 40 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/028 60 × Pradaxa 50 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/029 60 × Pradaxa 110 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/030 60 × Pradaxa 150 mg granulés enrobés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pradaxa 20 mg granulés enrobés
Pradaxa 30 mg granulés enrobés
Pradaxa 40 mg granulés enrobés
Pradaxa 50 mg granulés enrobés
Pradaxa 110 mg granulés enrobés
Pradaxa 150 mg granulés enrobés

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE**POCHE EN ALUMINIUM POUR GRANULÉS ENROBÉS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pradaxa 20 mg granulés enrobés

Pradaxa 30 mg granulés enrobés

Pradaxa 40 mg granulés enrobés

Pradaxa 50 mg granulés enrobés

Pradaxa 110 mg granulés enrobés

Pradaxa 150 mg granulés enrobés

dabigatran étexilate

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

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 20 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 30 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 40 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 50 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 110 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

Chaque sachet contient des granulés enrobés renfermant 150 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

granulés enrobés

60 sachets contenant des granulés enrobés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après ouverture, le médicament doit être utilisé dans les 6 mois.

Conserver les sachets fermés jusqu'à utilisation.

Une fois mélangé à un aliment mou ou à du jus de pomme, utiliser dans un délai de 30 minutes.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

La poche en aluminium contenant les sachets de granulés enrobés de Pradaxa ne doit être ouverte qu'immédiatement avant l'utilisation du premier sachet afin de conserver les sachets à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/025 60 × Pradaxa 20 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/026 60 × Pradaxa 30 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/027 60 × Pradaxa 40 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/028 60 × Pradaxa 50 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/029 60 × Pradaxa 110 mg granulés enrobés
EU/1/08/442/030 60 × Pradaxa 150 mg granulés enrobés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

SACHET DE GRANULÉS ENROBÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 20 mg granulés enrobés

Pradaxa 30 mg granulés enrobés

Pradaxa 40 mg granulés enrobés

Pradaxa 50 mg granulés enrobés

Pradaxa 110 mg granulés enrobés

Pradaxa 150 mg granulés enrobés

dabigatran étexilate

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Pradaxa 75 mg gélules dabigatran étexilate

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 quels 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 quels cas est-il utilisé

Pradaxa contient le dabigatran étexilate comme substance active et appartient à un groupe de médicaments appelé anticoagulants. Il agit en bloquant une substance présente dans l'organisme qui intervient dans la formation des caillots sanguins.

Pradaxa est utilisé chez l'adulte pour :

- prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche.

Pradaxa est utilisé chez l'enfant pour :

- traiter les caillots sanguins et prévenir la réapparition de caillots sanguins.

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 le fonctionnement de vos reins est sévèrement diminué.
- si vous présentez un saignement.
- si vous avez une maladie au niveau d'un organe qui augmente le risque de saignement grave (par exemple, un ulcère à l'estomac, une lésion ou une hémorragie au cerveau, une opération chirurgicale récente au cerveau ou aux yeux).
- si vous avez tendance à saigner facilement du fait d'une cause héréditaire, de la prise d'un autre médicament, ou d'une cause inconnue.
- 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, si vous prenez une héparine pour garder ouverte une voie veineuse ou

artérielle ou en cas d'intervention appelée « ablation par cathéter de la fibrillation atriale » visant à faire revenir le rythme cardiaque à la normale.

- si le fonctionnement de votre foie est sévèrement diminué ou si vous avez une maladie du foie potentiellement mortelle.
- si vous prenez de l'itraconazole ou du kétoconazole par voie orale, des médicaments destinés à traiter les infections dues aux champignons.
- si vous prenez de la ciclosporine par voie orale, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si vous prenez de la dronedarone, un médicament destiné à traiter les battements anormaux du cœur.
- si vous prenez un médicament associant glécaprévir et pibrentasvir, un antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle nécessitant un traitement anticoagulant permanent.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Pradaxa. Vous pourriez également devoir contacter votre médecin pendant votre traitement par ce médicament si vous ressentez des symptômes ou si vous devez subir un acte chirurgical.

Prévenez votre médecin en cas de problème de santé, en particulier si vous avez ou avez eu l'une des maladies suivantes :

- si vous présentez un risque accru de saignement, par exemple :
 - si vous avez récemment saigné.
 - si vous avez eu une biopsie (prélèvement de tissu) au cours des 30 derniers jours.
 - si vous avez présenté une blessure grave (par exemple fracture osseuse, traumatisme crânien ou toute blessure ayant nécessité 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. Voir ci-dessous « Autres médicaments et Pradaxa ».
 - si vous prenez actuellement des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofénac, l'ibuprofène, le piroxicam.
 - si vous avez une infection au niveau du cœur (endocardite bactérienne).
 - si vous savez que vous avez une fonction rénale diminuée, ou si vous souffrez de déshydratation (symptômes tels qu'une sensation de soif et des urines en quantité réduite et foncées [concentrées] / moussantes).
 - si vous avez plus de 75 ans.
 - si vous êtes un adulte et que vous pesez 50 kg ou moins.
 - en cas d'utilisation chez l'enfant uniquement : si l'enfant présente une infection du cerveau ou autour du cerveau.
- 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 avez une maladie du foie qui se manifeste par des anomalies en cas d'analyse du sang, la prise de ce médicament n'est pas recommandée.

Précautions particulières avec Pradaxa

- si vous devez subir une intervention chirurgicale :
Dans ce cas, Pradaxa devra être provisoirement interrompu en raison d'un risque augmenté de saignement au cours de l'opération et peu après celle-ci. Il est très important de bien prendre Pradaxa avant et après l'opération aux heures exactes où votre médecin vous dit de le prendre.
- si une opération implique le recours à un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale

(par exemple, pour une anesthésie périphérique ou rachidienne ou une réduction de la douleur) :

- il est très important de bien prendre Pradaxa avant et après l'opération aux heures exactes où votre médecin vous dit de le prendre.
- avertissez immédiatement votre médecin si vous avez des engourdissements ou une faiblesse dans vos jambes ou des problèmes liés à vos intestins ou votre vessie après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.

- si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête. Consultez immédiatement un médecin. Une auscultation pourrait être nécessaire, car vous pourriez présenter un risque de saignement accru.
- si vous savez que vous souffrez d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin ; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié.

Autres médicaments et Pradaxa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devez notamment avertir votre médecin avant de prendre Pradaxa si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Médicaments pour diminuer la formation de caillots sanguins (par exemple : warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor, rivaroxaban, acide acétylsalicylique)
- Médicaments utilisés pour les infections dues aux champignons (par exemple : kéroconazole, itraconazole), excepté ceux appliqués sur la peau
- Médicaments utilisés pour les battements anormaux du cœur (par exemple : amiodarone, dronedarone, quinidine, vérapamil).
Si vous prenez des médicaments contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil, votre médecin pourra vous dire d'utiliser une dose plus faible de Pradaxa en fonction de l'affection pour laquelle ce médicament vous est prescrit. Voir également rubrique 3.
- Médicaments destinés à prévenir le rejet d'organe après une transplantation (par exemple : tacrolimus, cyclosporine)
- Médicament associant glécaprévir et pibrentasvir (un antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C)
- Médicaments anti-inflammatoires et anti-douleur (par exemple : acide acétylsalicylique, ibuprofène, diclofénac)
- 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 antiviraux contre le SIDA (par exemple : ritonavir)
- Certains médicaments pour traiter l'épilepsie (par exemple : carbamazépine, phénytoïne)

Grossesse et allaitement

Les effets de Pradaxa sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Ne prenez pas ce médicament 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

Pradaxa gélules peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 8 ans capables d'avaler les gélules entières. Pradaxa granulés enrobés est disponible pour le traitement des enfants de moins de 12 ans, dès lors qu'ils sont capables d'avaler des aliments mous.

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 comme recommandé pour les affections 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 une fois par jour** 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(e) avec une dose réduite de Pradaxa à **75 mg** car votre risque de saignement peut être augmenté.

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 lendemain de l'opération.

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.

Traitements des caillots sanguins et prévention de la réapparition de caillots sanguins chez l'enfant

Pradaxa doit être pris deux fois par jour (matin et soir) à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle d'administration doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée dépend du poids et de l'âge. Votre médecin déterminera la dose qui convient et pourra ajuster cette dose en cours de traitement. Sauf indication contraire de la part de votre médecin, continuez de prendre tous les médicaments que vous prenez déjà.

Le tableau 1 présente la dose individuelle et la dose quotidienne totale de Pradaxa en milligrammes (mg), en fonction du poids de l'enfant en kilogrammes (kg) et de son âge en années.

Tableau 1 : Tableau posologique de Pradaxa en gélules

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en années		
11 à moins de 13 kg	8 à moins de 9 ans	75	150
13 à moins de 16 kg	8 à moins de 11 ans	110	220
16 à moins de 21 kg	8 à moins de 14 ans	110	220
21 à moins de 26 kg	8 à moins de 16 ans	150	300
26 à moins de 31 kg	8 à moins de 18 ans	150	300
31 à moins de 41 kg	8 à moins de 18 ans	185	370
41 à moins de 51 kg	8 à moins de 18 ans	220	440
51 à moins de 61 kg	8 à moins de 18 ans	260	520
61 à moins de 71 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
71 à moins de 81 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
81 kg ou plus	10 à moins de 18 ans	300	600

Doses individuelles nécessitant l'association de plusieurs gélules :

300 mg : 2 gélules de 150 mg ou
4 gélules de 75 mg

260 mg : 1 gélule de 110 mg plus 1 gélule de 150 mg ou
1 gélule de 110 mg plus 2 gélules de 75 mg

220 mg : 2 gélules de 110 mg

185 mg : 1 gélule de 75 mg plus 1 gélule de 110 mg

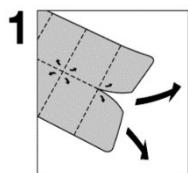
150 mg : 1 gélule de 150 mg ou
2 gélules de 75 mg

Comment prendre Pradaxa

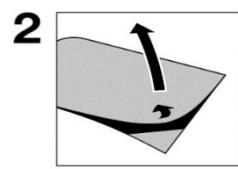
Pradaxa peut être pris avec ou sans aliments. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour assurer la libération de leur contenu dans l'estomac. N'écrasez pas, ne mâchez pas et ne videz pas les granules contenus dans les gélules car cela peut augmenter le risque de saignement.

Instructions pour l'ouverture des plaquettes

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



Découpez une unité de prise de la plaquette en suivant la ligne de préécoupage.



Retirez l'opercule en aluminium et sortez la gélule.

- Ne poussez pas les gélules à travers l'opercule en aluminium.
- Ne retirez l'opercule en aluminium que lorsqu'une gélule doit être prise.

Instructions concernant le flacon

- 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

Ne modifiez pas votre traitement anticoagulant sans instructions spécifiques de la part de votre médecin.

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

Prendre trop de ce médicament augmente le risque de saignement. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de gélules. Des options thérapeutiques spécifiques sont disponibles.

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.

Traitements des caillots sanguins et prévention de la réapparition de caillots sanguins chez l'enfant

Une dose oubliée peut toujours être prise jusqu'à 6 heures avant la prise de la dose suivante.

Ne prenez pas la dose oubliée s'il reste moins de 6 heures avant la prise de la dose suivante.

Ne doublez pas la dose pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Pradaxa

Prenez Pradaxa exactement comme il vous a été prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de formation d'un caillot sanguin peut être plus important si vous arrêtez votre traitement trop tôt. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez une indigestion après avoir pris Pradaxa.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à 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 une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès. Dans certains cas, ces saignements ne sont pas visibles.

En cas de saignement, quel qu'il soit, 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 grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement.

Les effets indésirables possibles 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) :

- Saignement pouvant 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, au niveau du 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 cellules sanguines
- Réaction allergique
- Vomissements
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Nausée
- Sécrétion de la plaie (liquide suintant de la plaie chirurgicale)
- Augmentation des enzymes du foie
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux lié à des problèmes du foie ou du sang

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- Saignement
- Saignement pouvant 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 sanguin au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Toux sanguine 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 grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption 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
- Baisse du nombre de globules blancs pouvant aller jusqu'à un déficit profond (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Perte de cheveux

Traitements des caillots sanguins et prévention de la réapparition de caillots sanguins chez l'enfant

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Éruption 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
- Formation d'un hématome
- Saignement de nez
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Vomissements
- Nausée
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Indigestion
- Perte de cheveux
- Augmentation des enzymes du foie

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Baisse du nombre de globules blancs (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Saignement pouvant survenir dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du cerveau, du rectum, 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 taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Diminution de la proportion des cellules sanguines
- Démangeaisons
- Toux sanguine ou crachat coloré de sang
- Maux de ventre ou d'estomac
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Réaction allergique
- Difficultés à avaler
- 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) :

- Déficit profond de globules blancs (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Réaction allergique grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Saignement
- Saignement pouvant survenir dans une articulation, au niveau d'une blessure ou d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Saignement pouvant survenir au niveau d'hémorroïdes
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Anomalie des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)

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 de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Plaquette : À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Flacon : Le médicament doit être utilisé dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon. Conserver le flacon soigneusement fermé. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pradaxa

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

Comment se présente Pradaxa et contenu de l'emballage extérieur

Pradaxa 75 mg se présente sous forme de gélules (environ 18 × 6 mm) 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.

Ce médicament est disponible en boîtes contenant 10 × 1, 30 × 1 ou 60 × 1 gélule sous plaquettes en aluminium prédécoupées en doses unitaires. Pradaxa est également disponible en boîtes contenant 60 × 1 gélule sous plaquettes blanches en aluminium prédécoupées en doses unitaires.

Ce médicament est également disponible 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
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Fabricant

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

et

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
France

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

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бъорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Tel.: +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
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tél: +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.
Tél: +385 1 2444 600

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tél: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tél.: +36 1 299 8900

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tél: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tél: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tél.: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tél: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information du patient

Pradaxa 110 mg gélules dabigatran étexilate

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 quels 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 quels cas est-il utilisé

Pradaxa contient le dabigatran étexilate comme substance active et appartient à un groupe de médicaments appelé anticoagulants. Il agit en bloquant une substance présente dans l'organisme qui intervient dans la formation des caillots sanguins.

Pradaxa est utilisé chez l'adulte pour :

- prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche.
- prévenir la formation de caillots sanguins dans le cerveau (AVC) et dans d'autres vaisseaux sanguins du corps chez les patients souffrant d'une forme de rythme cardiaque irrégulier appelée fibrillation atriale non valvulaire, associée à au moins un facteur de risque supplémentaire.
- traiter les caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons, et pour prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons.

Pradaxa est utilisé chez l'enfant pour :

- traiter les caillots sanguins et prévenir la réapparition de caillots sanguins.

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 le fonctionnement de vos reins est sévèrement diminué.
- si vous présentez un saignement.

- si vous avez une maladie au niveau d'un organe qui augmente le risque de saignement grave (par exemple, un ulcère à l'estomac, une lésion ou une hémorragie au cerveau, une opération chirurgicale récente au cerveau ou aux yeux).
- si vous avez tendance à saigner facilement du fait d'une cause héréditaire, de la prise d'un autre médicament, ou d'une cause inconnue.
- 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, si vous prenez une héparine pour garder ouverte une voie veineuse ou artérielle ou en cas d'intervention appelée « ablation par cathéter de la fibrillation atriale » visant à faire revenir le rythme cardiaque à la normale.
- si le fonctionnement de votre foie est sévèrement diminué ou si vous avez une maladie du foie potentiellement mortelle.
- si vous prenez de l'itraconazole ou du kétoconazole par voie orale, des médicaments destinés à traiter les infections dues aux champignons.
- si vous prenez de la ciclosporine par voie orale, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si vous prenez de la dronedarone, un médicament destiné à traiter les battements anormaux du cœur.
- si vous prenez un médicament associant glécaprévir et pibrentasvir, un antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle nécessitant un traitement anticoagulant permanent.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Pradaxa. Vous pourriez également devoir contacter votre médecin pendant votre traitement par ce médicament si vous ressentez des symptômes ou si vous devez subir un acte chirurgical.

Prévenez votre médecin en cas de problème de santé, en particulier si vous avez ou avez eu l'une des maladies suivantes :

- si vous présentez un risque accru de saignement, par exemple :
 - si vous avez récemment saigné.
 - si vous avez eu une biopsie (prélèvement de tissu) au cours des 30 derniers jours.
 - si vous avez présenté une blessure grave (par exemple fracture osseuse, traumatisme crânien ou toute blessure ayant nécessité 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. Voir ci-dessous « Autres médicaments et Pradaxa ».
 - si vous prenez actuellement des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofénac, l'ibuprofène, le piroxicam.
 - si vous avez une infection au niveau du cœur (endocardite bactérienne).
 - si vous savez que vous avez une fonction rénale diminuée, ou si vous souffrez de déshydratation (symptômes tels qu'une sensation de soif et des urines en quantité réduite et foncées [concentrées] / moussantes).
 - si vous avez plus de 75 ans.
 - si vous êtes un adulte et que vous pesez 50 kg ou moins.
 - en cas d'utilisation chez l'enfant uniquement : si l'enfant présente une infection du cerveau ou autour du cerveau.
- 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 avez une maladie du foie qui se manifeste par des anomalies en cas d'analyse du sang, la prise de ce médicament n'est pas recommandée.

Précautions particulières avec Pradaxa

- si vous devez subir une intervention chirurgicale :
Dans ce cas, Pradaxa devra être provisoirement interrompu en raison d'un risque augmenté de saignement au cours de l'opération et peu après celle-ci. Il est très important de bien prendre Pradaxa avant et après l'opération aux heures exactes où votre médecin vous dit de le prendre.
- si une opération implique le recours à un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (par exemple, pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une réduction de la douleur) :
 - il est très important de bien prendre Pradaxa avant et après l'opération aux heures exactes où votre médecin vous dit de le prendre.
 - avertissez immédiatement votre médecin si vous avez des engourdissements ou une faiblesse dans vos jambes ou des problèmes liés à vos intestins ou votre vessie après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.
- si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête. Consultez immédiatement un médecin. Une auscultation pourrait être nécessaire, car vous pourriez présenter un risque de saignement accru.
- si vous savez que vous souffrez d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin ; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié.

Autres médicaments et Pradaxa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devez notamment avertir votre médecin avant de prendre Pradaxa si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Médicaments pour diminuer la formation de caillots sanguins (par exemple : warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor, rivaroxaban, acide acétylsalicylique)
- Médicaments utilisés pour les infections dues aux champignons (par exemple : kétoconazole, itraconazole), excepté ceux appliqués sur la peau
- Médicaments utilisés pour les battements anormaux du cœur (par exemple : amiodarone, dronedarone, quinidine, vérépamil).
Si vous prenez des médicaments contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérépamil, votre médecin pourra vous dire d'utiliser une dose plus faible de Pradaxa en fonction de l'affection pour laquelle ce médicament vous est prescrit. Voir rubrique 3.
- Médicaments destinés à prévenir le rejet d'organe après une transplantation (par exemple : tacrolimus, ciclosporine)
- Médicament associant glécaprévir et pibrentasvir (un antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C)
- Médicaments anti-inflammatoires et anti-douleur (par exemple : acide acétylsalicylique, ibuprofène, diclofénac)
- 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 antiviraux contre le SIDA (par exemple : ritonavir)
- Certains médicaments pour traiter l'épilepsie (par exemple : carbamazépine, phénytoïne)

Grossesse et allaitement

Les effets de Pradaxa sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Ne prenez pas ce médicament 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

Pradaxa gélules peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 8 ans capables d'avaler les gélules entières. Pradaxa granulés enrobés est disponible pour le traitement des enfants de moins de 12 ans, dès lors qu'ils sont capables d'avaler des aliments mous.

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 une fois par jour** 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(e) avec une dose réduite de Pradaxa à **75 mg** car votre risque de saignement peut être augmenté.

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 lendemain de l'opération.

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.

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 des jambes et des poumons, incluant la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des 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 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(e) 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 220 mg sous forme d'**une gélule de 110 mg deux fois par jour**.

Vous pouvez continuer de prendre ce médicament en cas d'intervention appelée « cardioversion » visant à faire revenir votre rythme cardiaque à la normale. Prenez Pradaxa conformément aux instructions de votre médecin.

Si un stent (dispositif médical) a été inséré dans un de vos vaisseaux sanguins pour le maintenir ouvert lors d'une intervention appelée « intervention coronarienne percutanée avec pose de stent », vous pourrez recevoir Pradaxa une fois que votre médecin aura déterminé que votre coagulation sanguine est bien contrôlée. Prenez Pradaxa conformément aux instructions de votre médecin.

Traitements des caillots sanguins et prévention de la réapparition de caillots sanguins chez l'enfant

Pradaxa doit être pris deux fois par jour (matin et soir) à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle d'administration doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée dépend du poids et de l'âge. Votre médecin déterminera la dose qui convient et pourra ajuster cette dose en cours de traitement. Sauf indication contraire de la part de votre médecin, continuez de prendre tous les médicaments que vous prenez déjà.

Le tableau 1 présente la dose individuelle et la dose quotidienne totale de Pradaxa en milligrammes (mg), en fonction du poids de l'enfant en kilogrammes (kg) et de son âge en années.

Tableau 1 : Tableau posologique de Pradaxa en gélules

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en années		
11 à moins de 13 kg	8 à moins de 9 ans	75	150
13 à moins de 16 kg	8 à moins de 11 ans	110	220
16 à moins de 21 kg	8 à moins de 14 ans	110	220
21 à moins de 26 kg	8 à moins de 16 ans	150	300
26 à moins de 31 kg	8 à moins de 18 ans	150	300
31 à moins de 41 kg	8 à moins de 18 ans	185	370
41 à moins de 51 kg	8 à moins de 18 ans	220	440
51 à moins de 61 kg	8 à moins de 18 ans	260	520
61 à moins de 71 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
71 à moins de 81 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
81 kg ou plus	10 à moins de 18 ans	300	600

Doses individuelles nécessitant l'association de plusieurs gélules :

300 mg : 2 gélules de 150 mg ou
4 gélules de 75 mg

260 mg : 1 gélule de 110 mg plus 1 gélule de 150 mg ou
1 gélule de 110 mg plus 2 gélules de 75 mg

220 mg : 2 gélules de 110 mg

185 mg : 1 gélule de 75 mg plus 1 gélule de 110 mg

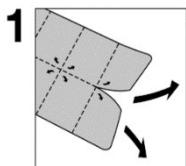
150 mg : 1 gélule de 150 mg ou
2 gélules de 75 mg

Comment prendre Pradaxa

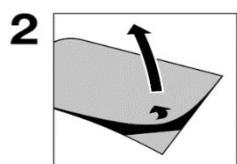
Pradaxa peut être pris avec ou sans aliments. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour assurer la libération de leur contenu dans l'estomac. N'écrasez pas, ne mâchez pas et ne videz pas les granules contenus dans les gélules car cela peut augmenter le risque de saignement.

Instructions pour l'ouverture des plaquettes

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



Découpez une unité de prise de la plaquette en suivant la ligne de prédécoupage.



Retirez l'opercule en aluminium et sortez la gélule.

- Ne poussez pas les gélules à travers l'opercule en aluminium.
- Ne retirez l'opercule en aluminium que lorsqu'une gélule doit être prise.

Instructions concernant le flacon

- 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

Ne modifiez pas votre traitement anticoagulant sans instructions spécifiques de la part de votre médecin.

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

Prendre trop de ce médicament augmente le risque de saignement. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de gélules. Des options thérapeutiques spécifiques sont disponibles.

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.

Utilisation chez les adultes : 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 des jambes et des poumons, incluant la prévention de

la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons
Utilisation chez les enfants : traitement des caillots sanguins et prévention de la réapparition de caillots sanguins

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

Si vous arrêtez de prendre Pradaxa

Prenez Pradaxa exactement comme il vous a été prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de formation d'un caillot sanguin peut être plus important si vous arrêtez votre traitement trop tôt. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez une indigestion après avoir pris Pradaxa.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à 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 une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès. Dans certains cas, ces saignements ne sont pas visibles.

En cas de saignement, quel qu'il soit, 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 grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement.

Les effets indésirables possibles 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) :

- Saignement pouvant 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, au niveau du 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 cellules sanguines
- Réaction allergique
- Vomissements

- Selles molles ou liquides fréquentes
- Nausée
- Sécrétion de la plaie (liquide suintant de la plaie chirurgicale)
- Augmentation des enzymes du foie
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux lié à des problèmes du foie ou du sang

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- Saignement
- Saignement pouvant 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 sanguin au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Toux sanguine 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 grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption 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
- Mauvaise digestion 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
- Baisse du nombre de globules blancs pouvant aller jusqu'à un déficit profond (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Perte de cheveux

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) :

- Saignement pouvant 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
- Mauvaise digestion ou d'estomac
- Indigestion
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Nausée

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Saignement
- Saignement pouvant survenir au niveau d'hémorroïdes, au niveau du rectum ou dans le cerveau
- Formation d'un hématome
- Toux sanguine 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 1 000) :

- Saignement pouvant survenir dans une articulation, au niveau d'une incision chirurgicale ou d'une blessure, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Réaction allergique grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des bosses rouge foncé qui démangent
- Diminution de la proportion des cellules sanguines
- 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
- Baisse du nombre de globules blancs pouvant aller jusqu'à un déficit profond (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Perte de cheveux

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.

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

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Saignement pouvant survenir au niveau du nez, dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du 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
- Saignement pouvant survenir au niveau d'une articulation ou d'une blessure
- Saignement pouvant survenir au niveau d'hémorroïdes
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Formation d'un hématome
- Toux sanguine 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 (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- 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 1 000) :

- Saignement pouvant survenir au niveau d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine ou au niveau du cerveau
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Réaction allergique grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des bosses rouge foncé qui démangent
- Difficultés à avaler

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 de la proportion des cellules sanguines
- Baisse du nombre de globules blancs pouvant aller jusqu'à un déficit profond (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux lié à des problèmes du foie ou du sang
- Perte de cheveux

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 déséquilibre du taux de crises cardiaques n'a été observé entre les patients traités par dabigatran et les patients traités avec un placebo.

Traitements des caillots sanguins et prévention de la réapparition de caillots sanguins chez l'enfant

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Éruption 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
- Formation d'un hématome
- Saignement de nez
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Vomissements
- Nausée
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Indigestion
- Perte de cheveux
- Augmentation des enzymes du foie

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Baisse du nombre de globules blancs (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Saignement pouvant survenir dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du cerveau, du rectum, 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 taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Diminution de la proportion des cellules sanguines
- Démangeaisons
- Toux sanglante ou crachat coloré de sang
- Maux de ventre ou d'estomac
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Réaction allergique
- Difficultés à avaler
- 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) :

- Déficit profond de globules blancs (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Réaction allergique grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Saignement
- Saignement pouvant survenir dans une articulation, au niveau d'une blessure ou d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Saignement pouvant survenir au niveau d'hémorroïdes
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Anomalie des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)

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 de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Plaquette : À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Flacon : Le médicament doit être utilisé dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon. Conserver le flacon soigneusement fermé. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pradaxa

- La substance active est le dabigatran. Chaque gélule contient 110 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).
- Les autres composants sont : acide tartrique, gomme arabique, hypromellose, diméticone 350, talc et hydroxypropylcellulose.
- L'enveloppe de la gélule contient : carraghénane, 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.

Comment se présente Pradaxa et contenu de l'emballage extérieur

Pradaxa 110 mg se présente sous forme de gélules (environ 19 × 7 mm) 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.

Ce médicament est disponible en boîtes contenant 10 × 1, 30 × 1 ou 60 × 1 gélule, en conditionnement multiple comprenant 3 boîtes de 60 × 1 gélule (180 gélules) ou en conditionnement multiple comprenant 2 boîtes de 50 × 1 gélule (100 gélules) sous plaquettes en aluminium pré découpées en doses unitaires. Pradaxa est également disponible en boîtes contenant 60 × 1 gélule sous plaquettes blanches en aluminium pré découpées en doses unitaires.

Ce médicament est également disponible 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
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Fabricant

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

et

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
France

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

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бъорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Tel.: +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
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tél: +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.
Tél: +385 1 2444 600

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tél: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tél.: +36 1 299 8900

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tél: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tél: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tél.: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tél: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information du patient

Pradaxa 150 mg gélules dabigatran étexilate

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 quels 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 quels cas est-il utilisé

Pradaxa contient le dabigatran étexilate comme substance active et appartient à un groupe de médicaments appelé anticoagulants. Il agit en bloquant une substance présente dans l'organisme qui intervient dans la formation des caillots sanguins.

Pradaxa est utilisé chez l'adulte pour :

- prévenir la formation de caillots sanguins dans le cerveau (AVC) et dans d'autres vaisseaux sanguins du corps chez les patients souffrant d'une forme de rythme cardiaque irrégulier appelée fibrillation atriale non valvulaire, associée à au moins un facteur de risque supplémentaire.
- traiter les caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons, et pour prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons.

Pradaxa est utilisé chez l'enfant pour :

- traiter les caillots sanguins et prévenir la réapparition de caillots sanguins.

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 le fonctionnement de vos reins est sévèrement diminué.
- si vous présentez un saignement.
- si vous avez une maladie au niveau d'un organe qui augmente le risque de saignement grave (par exemple, un ulcère à l'estomac, une lésion ou une hémorragie au cerveau, une opération chirurgicale récente au cerveau ou aux yeux).

- si vous avez tendance à saigner facilement du fait d'une cause héréditaire, de la prise d'un autre médicament, ou d'une cause inconnue.
- 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, si vous prenez une héparine pour garder ouverte une voie veineuse ou artérielle ou en cas d'intervention appelée « ablation par cathéter de la fibrillation atriale » visant à faire revenir le rythme cardiaque à la normale.
- si le fonctionnement de votre foie est sévèrement diminué ou si vous avez une maladie du foie potentiellement mortelle.
- si vous prenez de l'itraconazole ou du kétoconazole par voie orale, des médicaments destinés à traiter les infections dues aux champignons.
- si vous prenez de la ciclosporine par voie orale, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si vous prenez de la dronedarone, un médicament destiné à traiter les battements anormaux du cœur.
- si vous prenez un médicament associant glécaprévir et pibrentasvir, un antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C.
- si vous avez une valve cardiaque artificielle nécessitant un traitement anticoagulant permanent.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Pradaxa. Vous pourriez également devoir contacter votre médecin pendant votre traitement par ce médicament si vous ressentez des symptômes ou si vous devez subir un acte chirurgical.

Prévenez votre médecin en cas de problème de santé, en particulier si vous avez ou avez eu l'une des maladies suivantes :

- si vous présentez un risque accru de saignement, par exemple :
 - si vous avez récemment saigné.
 - si vous avez eu une biopsie (prélèvement de tissu) au cours des 30 derniers jours.
 - si vous avez présenté une blessure grave (par exemple fracture osseuse, traumatisme crânien ou toute blessure ayant nécessité 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. Voir ci-dessous « Autres médicaments et Pradaxa ».
 - si vous prenez actuellement des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofénac, l'ibuprofène, le piroxicam.
 - si vous avez une infection au niveau du cœur (endocardite bactérienne).
 - si vous savez que vous avez une fonction rénale diminuée, ou si vous souffrez de déshydratation (symptômes tels qu'une sensation de soif et des urines en quantité réduite et foncées [concentrées] / moussantes).
 - si vous avez plus de 75 ans.
 - si vous êtes un adulte et que vous pesez 50 kg ou moins.
 - en cas d'utilisation chez l'enfant uniquement : si l'enfant présente une infection du cerveau ou autour du cerveau.
- 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 avez une maladie du foie qui se manifeste par des anomalies en cas d'analyse du sang, la prise de ce médicament n'est pas recommandée.

Précautions particulières avec Pradaxa

- si vous devez subir une intervention chirurgicale :
Dans ce cas, Pradaxa devra être provisoirement interrompu en raison d'un risque augmenté de saignement au cours de l'opération et peu après celle-ci. Il est très important de bien prendre Pradaxa avant et après l'opération aux heures exactes où votre médecin vous dit de le prendre.
- si une opération implique le recours à un cathéter ou une injection dans votre colonne vertébrale (par exemple, pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une réduction de la douleur) :
 - il est très important de bien prendre Pradaxa avant et après l'opération aux heures exactes où votre médecin vous dit de le prendre.
 - avertissez immédiatement votre médecin si vous avez des engourdissements ou une faiblesse dans vos jambes ou des problèmes liés à vos intestins ou votre vessie après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.
- si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête. Consultez immédiatement un médecin. Une auscultation pourrait être nécessaire, car vous pourriez présenter un risque de saignement accru.
- si vous savez que vous souffrez d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le à votre médecin ; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié.

Autres médicaments et Pradaxa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devez notamment avertir votre médecin avant de prendre Pradaxa si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Médicaments pour diminuer la formation de caillots sanguins (par exemple : warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor, rivaroxaban, acide acétylsalicylique)
- Médicaments utilisés pour les infections dues aux champignons (par exemple : kétoconazole, itraconazole), excepté ceux appliqués sur la peau
- Médicaments utilisés pour les battements anormaux du cœur (par exemple : amiodarone, dronedarone, quinidine, vérapamil).
Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil, votre médecin pourra vous dire d'utiliser une dose plus faible de Pradaxa, en fonction de l'affection pour laquelle ce médicament vous est prescrit. Voir rubrique 3.
- Médicaments destinés à prévenir le rejet d'organe après une transplantation (par exemple : tacrolimus, ciclosporine)
- Médicament associant glécaprévir et pibrentasvir (un antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C)
- Médicaments anti-inflammatoires et anti-douleur (par exemple : acide acétylsalicylique, ibuprofène, diclofénac)
- 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 antiviraux contre le SIDA (par exemple : ritonavir)
- Certains médicaments pour traiter l'épilepsie (par exemple : carbamazépine, phénytoïne)

Grossesse et allaitement

Les effets de Pradaxa sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Ne prenez pas ce médicament 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

Pradaxa gélules peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 8 ans capables d'avaler les gélules entières. Pradaxa granulés enrobés est disponible pour le traitement des enfants de moins de 12 ans, dès lors qu'ils sont capables d'avaler des aliments mous.

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 comme recommandé pour les affections suivantes :

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 des jambes et des poumons, incluant la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des 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 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(e) 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 220 mg sous forme d'**une gélule de 110 mg deux fois par jour**.

Vous pouvez continuer de prendre ce médicament en cas d'intervention appelée « cardioversion » ou d'intervention appelée « ablation par cathéter de la fibrillation atriale » visant à faire revenir votre rythme cardiaque à la normale. Prenez Pradaxa conformément aux instructions de votre médecin.

Si un stent (dispositif médical) a été inséré dans un de vos vaisseaux sanguins pour le maintenir ouvert lors d'une intervention appelée « intervention coronarienne percutanée avec pose de stent », vous pourrez recevoir Pradaxa une fois que votre médecin aura déterminé que votre coagulation sanguine est bien contrôlée. Prenez Pradaxa conformément aux instructions de votre médecin.

Traitement des caillots sanguins et prévention de la réapparition de caillots sanguins chez l'enfant

Pradaxa doit être pris deux fois par jour (matin et soir) à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle d'administration doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée dépend du poids et de l'âge. Votre médecin déterminera la dose qui convient et pourra ajuster cette dose en cours de traitement. Sauf indication contraire de la part de votre médecin, continuez de prendre tous les médicaments que vous prenez déjà.

Le tableau 1 présente la dose individuelle et la dose quotidienne totale de Pradaxa en milligrammes (mg), en fonction du poids de l'enfant en kilogrammes (kg) et de son âge en années :

Tableau 1 : Tableau posologique de Pradaxa en gélules

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en années		
11 à moins de 13 kg	8 à moins de 9 ans	75	150
13 à moins de 16 kg	8 à moins de 11 ans	110	220
16 à moins de 21 kg	8 à moins de 14 ans	110	220
21 à moins de 26 kg	8 à moins de 16 ans	150	300
26 à moins de 31 kg	8 à moins de 18 ans	150	300
31 à moins de 41 kg	8 à moins de 18 ans	185	370
41 à moins de 51 kg	8 à moins de 18 ans	220	440
51 à moins de 61 kg	8 à moins de 18 ans	260	520
61 à moins de 71 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
71 à moins de 81 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
81 kg ou plus	10 à moins de 18 ans	300	600

Doses individuelles nécessitant l'association de plusieurs gélules :

300 mg : 2 gélules de 150 mg ou

4 gélules de 75 mg

260 mg : 1 gélule de 110 mg plus 1 gélule de 150 mg ou

1 gélule de 110 mg plus 2 gélules de 75 mg

220 mg : 2 gélules de 110 mg

185 mg : 1 gélule de 75 mg plus 1 gélule de 110 mg

150 mg : 1 gélule de 150 mg ou

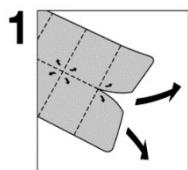
2 gélules de 75 mg

Comment prendre Pradaxa

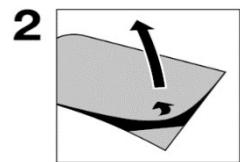
Pradaxa peut être pris avec ou sans aliments. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour assurer la libération de leur contenu dans l'estomac. N'écrasez pas, ne mâchez pas et ne videz pas les granules contenus dans les gélules car cela peut augmenter le risque de saignement.

Instructions pour l'ouverture des plaquettes

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



Découpez une unité de prise de la plaquette en suivant la ligne de prédécoupage.



Retirez l'opercule en aluminium et sortez la gélule.

- Ne poussez pas les gélules à travers l'opercule en aluminium.
- Ne retirez l'opercule en aluminium que lorsqu'une gélule doit être prise.

Instructions concernant le flacon

- 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

Ne modifiez pas votre traitement anticoagulant sans instructions spécifiques de la part de votre médecin.

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

Prendre trop de ce médicament augmente le risque de saignement. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de gélules. Des options thérapeutiques spécifiques sont disponibles.

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 la dose oubliée s'il reste moins de 6 heures avant la prise de la dose suivante.
Ne doublez pas la dose pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Pradaxa

Prenez Pradaxa exactement comme il vous a été prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de formation d'un caillot sanguin peut être plus important si vous arrêtez votre traitement trop tôt. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez une indigestion après avoir pris Pradaxa.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à 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 une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès. Dans certains cas, ces saignements ne sont pas visibles.

En cas de saignement, quel qu'il soit, 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 grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement.

Les effets indésirables possibles 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) :

- Saignement pouvant 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
- Nausée

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Saignement
- Saignement pouvant survenir au niveau d'hémorroïdes, au niveau du rectum ou dans le cerveau
- Formation d'un hématome
- Toux sanguine 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 1 000) :

- Saignement pouvant survenir dans une articulation, au niveau d'une incision chirurgicale ou d'une blessure, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Réaction allergique grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des bosses rouge foncé qui démangent
- Diminution de la proportion des cellules sanguines
- 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
- Baisse du nombre de globules blancs pouvant aller jusqu'à un déficit profond (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Perte de cheveux

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

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Saignement pouvant survenir au niveau du nez, dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du 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
- Saignement pouvant survenir au niveau d'une articulation ou d'une blessure
- Saignement pouvant 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 (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- 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 1 000) :

- Saignement pouvant survenir au niveau d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine ou au niveau du cerveau
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Réaction allergique grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption cutanée due à une réaction allergique se caractérisant par des bosses rouge foncé qui démangent
- Difficultés à avaler

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 de la proportion des cellules sanguines
- Baisse du nombre de globules blancs pouvant aller jusqu'à un déficit profond (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux lié à des problèmes du foie ou du sang
- Perte de cheveux

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 déséquilibre du taux de crises cardiaques n'a été observé entre les patients traités par dabigatran et les patients traités avec un placebo.

Traitements des caillots sanguins et prévention de la réapparition de caillots sanguins chez l'enfant

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Éruption 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
- Formation d'un hématome
- Saignement de nez
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage

- Vomissements
- Nausée
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Indigestion
- Perte de cheveux
- Augmentation des enzymes du foie

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Baisse du nombre de globules blancs (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Saignement pouvant survenir dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du cerveau, du rectum, 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 taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Diminution de la proportion des cellules sanguines
- Démangeaisons
- Toux sanglante ou crachat coloré de sang
- Maux de ventre ou d'estomac
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Réaction allergique
- Difficultés à avaler
- 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) :

- Déficit profond de globules blancs (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Réaction allergique grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Saignement
- Saignement pouvant survenir dans une articulation, au niveau d'une blessure ou d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Saignement pouvant survenir au niveau d'hémorroïdes
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Anomalie des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)

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 de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Plaquette : À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Flacon : Le médicament doit être utilisé dans les 4 mois suivant l'ouverture du flacon. Conserver le flacon soigneusement fermé. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pradaxa

- La substance active est le dabigatran. Chaque gélule contient 150 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).
- Les autres composants sont : acide tartrique, gomme arabique, hypromellose, diméticone 350, talc et hydroxypropylcellulose.
- L'enveloppe de la gélule contient : carraghénane, 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.

Comment se présente Pradaxa et contenu de l'emballage extérieur

Pradaxa 150 mg se présente sous forme de gélules (environ 22 × 8 mm) 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.

Ce médicament est disponible en boîtes contenant 10 × 1, 30 × 1 ou 60 × 1 gélule, en conditionnement multiple comprenant 3 boîtes de 60 × 1 gélule (180 gélules) ou en conditionnement multiple comprenant 2 boîtes de 50 × 1 gélule (100 gélules) sous plaquettes en aluminium pré découpées en doses unitaires. Pradaxa est également disponible en boîtes contenant 60 × 1 gélule sous plaquettes blanches en aluminium pré découpées en doses unitaires.

Ce médicament est également disponible 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
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Fabricant

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

et

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
France

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

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бъорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Tel.: +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
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tél: +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.
Tél: +385 1 2444 600

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tél: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tél.: +36 1 299 8900

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tél: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tél: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tél.: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tél: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information du patient

Pradaxa 20 mg granulés enrobés
Pradaxa 30 mg granulés enrobés
Pradaxa 40 mg granulés enrobés
Pradaxa 50 mg granulés enrobés
Pradaxa 110 mg granulés enrobés
Pradaxa 150 mg granulés enrobés
dabigatran étexilate

Veuillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant prenne 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 le médecin de votre enfant ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son 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 quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant prenne 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 quels cas est-il utilisé

Pradaxa contient le dabigatran étexilate comme substance active et appartient à un groupe de médicaments appelé anticoagulants. Il agit en bloquant une substance présente dans l'organisme qui intervient dans la formation des caillots sanguins.

Pradaxa est utilisé chez l'enfant pour traiter les caillots sanguins et prévenir la réapparition de caillots sanguins.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant prenne Pradaxa

N'utilisez jamais Pradaxa

- si votre enfant est allergique au dabigatran étexilate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si le fonctionnement des reins de votre enfant est sévèrement diminué.
- si votre enfant présente actuellement un saignement.
- si votre enfant a une maladie au niveau d'un organe qui augmente le risque de saignement grave (par exemple, un ulcère à l'estomac, une lésion ou une hémorragie au cerveau, une opération chirurgicale récente au cerveau ou aux yeux).
- si votre enfant a tendance à saigner facilement du fait d'une cause héréditaire, de la prise d'un autre médicament, ou d'une cause inconnue.
- si votre enfant prend 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 votre enfant prend une héparine pour garder ouverte une voie

veineuse ou artérielle.

- si le fonctionnement du foie de votre enfant est sévèrement diminué ou si votre enfant a une maladie du foie potentiellement mortelle.
- si votre enfant prend de l'itraconazole ou du kétoconazole par voie orale, des médicaments destinés à traiter les infections dues aux champignons.
- si votre enfant prend de la ciclosporine par voie orale, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si votre enfant prend de la dronedarone, un médicament destiné à traiter les battements anormaux du cœur.
- si votre enfant prend un médicament associant glécaprévir et pibrentasvir, un antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C.
- si votre enfant a une valve cardiaque artificielle nécessitant un traitement anticoagulant permanent.

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin de votre enfant avant de lui donner Pradaxa. Vous pourriez également devoir contacter le médecin de votre enfant pendant le traitement par ce médicament si votre enfant présente des symptômes ou s'il doit subir un acte chirurgical.

Prévenez le médecin de votre enfant en cas de problème de santé, en particulier si votre enfant a ou a eu l'une des maladies suivantes :

- si votre enfant présente un risque accru de saignement, par exemple :
 - si votre enfant a récemment saigné.
 - si votre enfant a eu une biopsie (prélèvement de tissu) au cours des 30 derniers jours.
 - si votre enfant a présenté une blessure grave (par exemple fracture osseuse, traumatisme crânien ou toute blessure ayant nécessité un traitement chirurgical).
 - si votre enfant souffre d'une inflammation de l'œsophage ou de l'estomac.
 - si votre enfant a des problèmes de reflux du suc gastrique dans l'œsophage.
 - si votre enfant reçoit actuellement des médicaments pouvant augmenter le risque de saignement. Voir ci-dessous « Autres médicaments et Pradaxa ».
 - si votre enfant prend des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofénac, l'ibuprofène, le piroxicam.
 - si votre enfant a une infection au niveau du cœur (endocardite bactérienne).
 - si vous savez que votre enfant a une fonction rénale diminuée, ou s'il souffre de déshydratation (symptômes tels qu'une sensation de soif et des urines en quantité réduite et foncées [concentrées] / moussantes).
 - si votre enfant présente une infection du cerveau ou autour du cerveau.
- si votre enfant a eu une crise cardiaque ou si on lui a diagnostiqué une maladie qui augmente le risque d'avoir une crise cardiaque.
- si votre enfant a une maladie du foie qui se manifeste par des anomalies en cas d'analyse du sang, la prise de ce médicament n'est pas recommandée.

Précautions particulières avec Pradaxa

- si votre enfant doit subir une intervention chirurgicale :
Dans ce cas, Pradaxa devra être provisoirement interrompu en raison d'un risque augmenté de saignement au cours de l'opération et peu après celle-ci. Il est très important de bien donner Pradaxa avant et après l'opération aux heures exactes où le médecin de votre enfant vous dit de le donner.
- si une opération implique le recours à un cathéter ou une injection dans la colonne vertébrale de votre enfant (par exemple, pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une réduction de la

douleur) :

- il est très important de bien donner Pradaxa avant et après l'opération aux heures exactes où le médecin de votre enfant vous dit de le donner.
 - avertissez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant a des engourdissements ou une faiblesse dans les jambes ou des problèmes liés à ses intestins ou sa vessie après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.
- si votre enfant tombe ou se blesse alors qu'il est sous traitement, en particulier s'il se cogne la tête. Consultez immédiatement un médecin. Une auscultation pourrait être nécessaire, car votre enfant pourrait présenter un risque de saignement accru.
 - si vous savez que votre enfant souffre d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (une affection du système immunitaire qui cause un risque accru de formation de caillots sanguins), dites-le au médecin de votre enfant ; il décidera si le traitement doit éventuellement être modifié.

Autres médicaments et Pradaxa

Informez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien si votre enfant reçoit ou a récemment reçu tout autre médicament. **Vous devez notamment avertir le médecin de votre enfant avant de donner Pradaxa à votre enfant s'il reçoit l'un des médicaments suivants :**

- Médicaments pour diminuer la formation de caillots sanguins (par exemple : warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor, rivaroxaban, acide acétylsalicylique)
- Médicaments utilisés pour les infections dues aux champignons (par exemple : kétoconazole, itraconazole), excepté ceux appliqués sur la peau
- Médicaments utilisés pour les battements anormaux du cœur (par exemple : amiodarone, dronedarone, quinidine, vérapamil).
- Médicaments destinés à prévenir le rejet d'organe après une transplantation (par exemple : tacrolimus, ciclosporine)
- Médicament associant glécaprévir et pibrentasvir (un antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C)
- Médicaments anti-inflammatoires et anti-douleur (par exemple : acide acétylsalicylique, ibuprofène, diclofénac)
- 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 antiviraux contre le SIDA (par exemple : ritonavir)
- Certains médicaments pour traiter l'épilepsie (par exemple : carbamazépine, phénytoïne)

Pradaxa avec des aliments et boissons

Ne mélangez pas Pradaxa granulés enrobés à du lait ou des aliments mous contenant des produits laitiers. Utilisez exclusivement du jus de pomme ou les aliments mous indiqués dans les instructions d'administration figurant à la fin de la notice.

Grossesse et allaitement

Ce médicament est destiné aux enfants âgés de moins de 12 ans. Les informations concernant la grossesse et l'allaitement peuvent ne pas s'appliquer dans le cadre du traitement de votre enfant.

Les effets de Pradaxa sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ce médicament, sauf si leur médecin leur a dit qu'elles pouvaient le prendre sans risque. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par Pradaxa.

L'allaitement doit être arrêté au cours du traitement avec 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

Pradaxa granulés enrobés peut être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, dès lors que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous. Pradaxa gélules est disponible pour le traitement des enfants à partir de 8 ans.

Veillez à toujours donner ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications de son médecin. Vérifiez auprès du médecin de votre enfant en cas de doute.

Pradaxa doit être pris deux fois par jour (matin et soir) à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle d'administration doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée dépend du poids et de l'âge. Le médecin de votre enfant déterminera la dose qui convient. Il pourra ajuster cette dose en cours de traitement. Sauf indication contraire de la part du médecin de votre enfant, votre enfant doit continuer de prendre tous les médicaments qu'il prend déjà.

Le tableau 1 présente la dose individuelle et la dose quotidienne totale de Pradaxa en milligrammes (mg) pour les enfants âgés de moins de 12 mois. Les doses dépendent du poids de l'enfant en kilogrammes (kg) et de son âge en mois.

Tableau 1 : Tableau posologique de Pradaxa en granulés enrobés pour les patients âgés de moins de 12 mois

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en MOIS		
2,5 à moins de 3 kg	4 à moins de 5 mois	20	40
3 à moins de 4 kg	3 à moins de 6 mois	20	40
4 à moins de 5 kg	1 à moins de 3 mois	20	40
	3 à moins de 8 mois	30	60
	8 à moins de 10 mois	40	80
5 à moins de 7 kg	0 à moins de 1 mois	20	40
	1 à moins de 5 mois	30	60
	5 à moins de 8 mois	40	80
	8 à moins de 12 mois	50	100
7 à moins de 9 kg	3 à moins de 4 mois	40	80
	4 à moins de 9 mois	50	100
	9 à moins de 12 mois	60	120
9 à moins de 11 kg	5 à moins de 6 mois	50	100
	6 à moins de 11 mois	60	120
	11 à moins de 12 mois	70	140
11 à moins de 13 kg	8 à moins de 10 mois	70	140
	10 à moins de 12 mois	80	160
13 à moins de 16 kg	10 à moins de 11 mois	80	160
	11 à moins de 12 mois	100	200

À titre d'information pratique, les sachets peuvent être combinés de la façon suivante pour obtenir les doses individuelles recommandées dans le tableau. D'autres combinaisons sont possibles.

20 mg : 1 sachet de 20 mg 60 mg : 2 sachets de 30 mg

30 mg : 1 sachet de 30 mg 70 mg : 1 sachet de 30 mg plus 1 sachet de 40 mg

40 mg : 1 sachet de 40 mg 80 mg : 2 sachets de 40 mg

50 mg : 1 sachet de 50 mg 100 mg : 2 sachets de 50 mg

Le tableau 2 présente la dose individuelle et la dose quotidienne totale de Pradaxa en milligrammes (mg) pour les enfants âgés de 1 an à moins de 12 ans. Les doses dépendent du poids de l'enfant en kilogrammes (kg) et de son âge en années.

Tableau 2 Tableau posologique de Pradaxa en granulés enrobés pour les patients âgés de 1 an à moins de 12 ans

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en ANNÉES		
5 à moins de 7 kg	1 à moins de 2 ans	50	100
7 à moins de 9 kg	1 à moins de 2 ans	60	120
	2 à moins de 4 ans	70	140
9 à moins de 11 kg	1 à moins de 1,5 an	70	140
	1,5 à moins de 7 ans	80	160
11 à moins de 13 kg	1 à moins de 1,5 an	80	160
	1,5 à moins de 2,5 ans	100	200
	2,5 à moins de 9 ans	110	220
13 à moins de 16 kg	1 à moins de 1,5 an	100	200
	1,5 à moins de 2 ans	110	220
	2 à moins de 12 ans	140	280
16 à moins de 21 kg	1 à moins de 2 ans	110	220
	2 à moins de 12 ans	140	280
21 à moins de 26 kg	1,5 à moins de 2 ans	140	280
	2 à moins de 12 ans	180	360
26 à moins de 31 kg	2,5 à moins de 12 ans	180	360
31 à moins de 41 kg	2,5 à moins de 12 ans	220	440
41 à moins de 51 kg	4 à moins de 12 ans	260	520
51 à moins de 61 kg	5 à moins de 12 ans	300	600
61 à moins de 71 kg	6 à moins de 12 ans	300	600
71 à moins de 81 kg	7 à moins de 12 ans	300	600
Plus de 81 kg	10 à moins de 12 ans	300	600

À titre d'information pratique, les sachets peuvent être combinés de la façon suivante pour obtenir les doses individuelles recommandées dans le tableau. D'autres combinaisons sont possibles.

50 mg : 1 sachet de 50 mg 140 mg : 1 sachet de 30 mg plus 1 sachet de 110 mg
60 mg : 2 sachets de 30 mg 180 mg : 1 sachet de 30 mg plus 1 sachet de 150 mg
70 mg : 1 sachet de 30 mg plus 1 sachet de 40 mg 220 mg : 2 sachets de 110 mg
80 mg : 2 sachets de 40 mg 260 mg : 1 sachet de 110 mg plus 1 sachet de 150 mg
100 mg : 2 sachets de 50 mg 300 mg : 2 sachets de 150 mg
110 mg : 1 sachet de 110 mg

Mode et voie d'administration

Ce médicament doit être donné avec du jus de pomme ou les aliments mous indiqués dans les instructions d'administration. Ne mélangez pas ce médicament à du lait ou des aliments mous contenant des produits laitiers.

Des instructions détaillées concernant l'utilisation de ce médicament se trouvent à la rubrique « Instructions d'administration », à la fin de la notice.

Changement de traitement anticoagulant

Ne modifiez pas le traitement anticoagulant de votre enfant sans instructions spécifiques de la part de son médecin.

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

Prendre trop de ce médicament augmente le risque de saignement. Contactez immédiatement le médecin de votre enfant si vous en avez trop donné. Des options thérapeutiques spécifiques sont disponibles.

Si vous oubliez de donner Pradaxa à votre enfant

Une dose oubliée peut toujours être donnée jusqu'à 6 heures avant la prise de la dose suivante.

Ne donnez pas la dose oubliée s'il reste moins de 6 heures avant la prise de la dose suivante.

Ne donnez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si une dose a été prise partiellement, ne tentez pas d'administrer une deuxième dose à ce moment-là, mais administrez la dose suivante comme prévu, c'est-à-dire environ 12 heures plus tard.

Si vous arrêtez de donner Pradaxa

Donnez Pradaxa exactement comme il a été prescrit. N'arrêtez pas de donner ce médicament à votre enfant sans en parler d'abord à son médecin, car le risque de formation d'un caillot sanguin peut être plus important si vous arrêtez le traitement trop tôt. Contactez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant a une indigestion après avoir pris Pradaxa.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à 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 une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès. Dans certains cas, ces saignements ne sont pas visibles.

En cas de saignement, quel qu'il soit, qui ne s'arrête pas spontanément ou si votre enfant a des signes de saignement important (faiblesse inhabituelle, fatigue, pâleur, étourdissement, maux de tête, gonflement inexpliqué), consultez le médecin de votre enfant immédiatement. Il pourra décider de garder votre enfant sous surveillance étroite ou de changer son traitement.

Prévenez le médecin de votre enfant immédiatement si votre enfant a une réaction allergique grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement.

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

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Éruption 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
- Formation d'un hématome
- Saignement de nez
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Vomissements

- Nausée
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Indigestion
- Perte de cheveux
- Augmentation des enzymes du foie

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Baisse du nombre de globules blancs (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Saignement pouvant survenir dans l'estomac ou l'intestin, au niveau du cerveau, du rectum, 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 taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Diminution de la proportion des cellules sanguines
- Démangeaisons
- Toux sanglante ou crachat coloré de sang
- Maux de ventre ou d'estomac
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Réaction allergique
- Difficultés à avaler
- 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) :

- Déficit profond de globules blancs (cellules qui aident à lutter contre les infections)
- Réaction allergique grave se caractérisant par une difficulté à respirer ou un étourdissement
- Réaction allergique grave se caractérisant par un gonflement du visage ou de la gorge
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Saignement
- Saignement pouvant survenir dans une articulation, au niveau d'une blessure ou d'une incision chirurgicale, au point d'injection ou au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Saignement pouvant survenir au niveau d'hémorroïdes
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Anomalie des résultats des tests de laboratoire portant sur la fonction hépatique (foie)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son 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 l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'ouvrez pas la poche en aluminium contenant les sachets de granulés enrobés de Pradaxa avant la première utilisation afin de les protéger contre l'humidité.

Après ouverture de la poche en aluminium contenant les sachets de granulés enrobés et le dessicant, le médicament doit être utilisé dans les 6 mois. Le sachet ouvert ne peut pas être conservé et doit être utilisé immédiatement après ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pradaxa

- La substance active est le dabigatran. Chaque sachet de Pradaxa 20 mg granulés enrobés contient des granulés enrobés renfermant 20 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).
- La substance active est le dabigatran. Chaque sachet de Pradaxa 30 mg granulés enrobés contient des granulés enrobés renfermant 30 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).
- La substance active est le dabigatran. Chaque sachet de Pradaxa 40 mg granulés enrobés contient des granulés enrobés renfermant 40 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).
- La substance active est le dabigatran. Chaque sachet de Pradaxa 50 mg granulés enrobés contient des granulés enrobés renfermant 50 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).
- La substance active est le dabigatran. Chaque sachet de Pradaxa 110 mg granulés enrobés contient des granulés enrobés renfermant 110 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).
- La substance active est le dabigatran. Chaque sachet de Pradaxa 150 mg granulés enrobés contient des granulés enrobés renfermant 150 mg de dabigatran étexilate (sous forme de mésilate).
- Les autres composants sont : acide tartrique, gomme arabique, hypromellose, diméticone 350, talc et hydroxypropylcellulose.

Comment se présente Pradaxa et contenu de l'emballage extérieur

Les sachets de Pradaxa granulés enrobés contiennent des granulés enrobés jaunâtres.

Chaque boîte de ce médicament contient une poche en aluminium de 60 sachets argentés contenant Pradaxa granulés enrobés et un dessiccant (étiqueté « DO NOT EAT », avec pictogramme, et « SILICA GEL »).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бъорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Tel.: +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
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tél: +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.
Tél: +385 1 2444 600

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tél: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tél.: +36 1 299 8900

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tél: +43 1 80 105-7870

Polksa

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tél: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tél.: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tél: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Instructions d'administration

Ne pas administrer Pradaxa granulés enrobés :

- au moyen d'une seringue ou d'une sonde d'alimentation,
- avec autre chose que du jus de pomme ou les aliments mous indiqués ci-dessous.

Pradaxa granulés enrobés doit être administré avec des aliments mous ou du jus de pomme. Les instructions qui suivent concernent A) les aliments mous et B) le jus de pomme.

Une fois préparé, le médicament doit être administré avant le repas pour s'assurer que l'enfant reçoit la dose complète.

Administrez le médicament préparé à l'enfant immédiatement après le mélange ou dans un délai de 30 minutes. Ne donnez pas ce médicament s'il a été en contact avec l'aliment ou le jus de pomme pendant plus de 30 minutes.

En cas de prise incomplète du médicament préparé, ne donnez pas de deuxième dose, mais attendez l'heure de la prise suivante.

A) Administration de Pradaxa granulés enrobés avec des aliments mous

L'aliment doit être à température ambiante avant d'y verser les granulés enrobés. Le médicament peut être administré avec les aliments mous suivants :

- Purée de carottes
- Compote de pommes (en cas d'administration avec du jus de pomme, voir la rubrique B).
- Purée de bananes

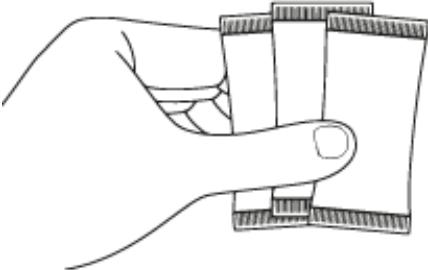
N'utilisez pas d'aliments mous contenant des produits laitiers.

Étape 1 – Préparez la tasse ou le bol

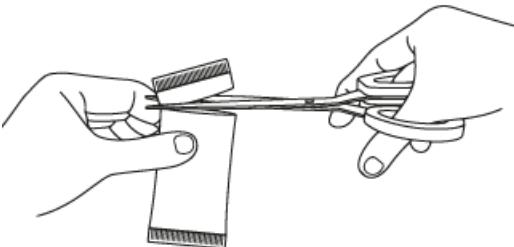
<ul style="list-style-type: none">• Versez deux cuillerées à café de l'aliment mou dans une petite tasse ou un petit bol.	
---	--

Étape 2 – Prenez le(s) sachet(s)

<ul style="list-style-type: none">• Lors de la première ouverture, coupez le haut de la poche argentée en aluminium avec des ciseaux. La poche en aluminium contient 60 sachets argentés (médicament) et un dessicant portant les mentions « DO NOT EAT », avec pictogramme, et « SILICA GEL ».	
---	--

<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas ouvrir ni consommer le dessiccant. 	 <p>NE PAS INGÉRER LE DESSICCANT</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Prenez la quantité nécessaire de sachets de Pradaxa granulés enrobés, en fonction de la dose prescrite. • Remettez les autres sachets dans la poche en aluminium. 	

Étape 3 – Ouvrez le(s) sachet(s)

<ul style="list-style-type: none"> • Prenez le sachet contenant les granulés enrobés de Pradaxa. • Tapotez le sachet contre la table de façon à faire descendre le contenu au fond du sachet. • Tenez le sachet en position verticale. • Coupez le haut du sachet avec des ciseaux. 	
---	---

Étape 4 – Versez le contenu du (des) sachet(s)

<ul style="list-style-type: none"> • Videz tout le contenu du sachet dans la tasse ou le bol contenant l'aliment mou. • Répétez les étapes 3 et 4 si plusieurs sachets sont nécessaires. 	
--	--

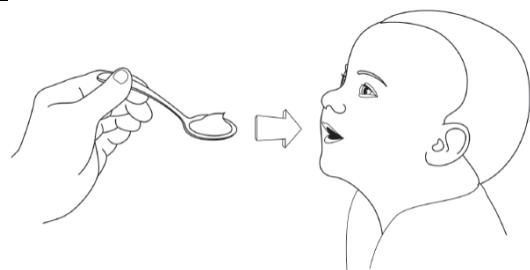
Étape 5 – Mélangez les granulés enrobés avec l'aliment mou

- Mélangez bien les granulés enrobés avec l'aliment mou à l'aide d'une cuillère.



Étape 6 – Administrez l'aliment mou

- Administrez immédiatement l'aliment mou contenant les granulés enrobés à l'enfant avec une cuillère.
- Assurez-vous que l'enfant mange tout le contenu de la tasse ou du bol.

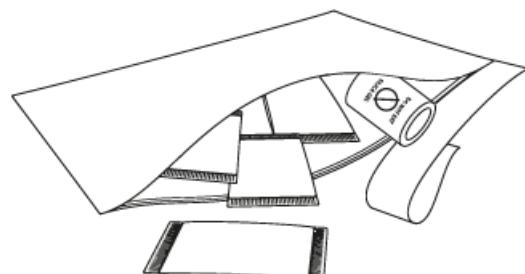


B) Administration de Pradaxa granulés enrobés avec du jus de pomme

Étape 1 – Préparez un verre de jus de pomme avant de passer à l'étape suivante

Étape 2 – Prenez le(s) sachet(s)

- Lors de la première ouverture, coupez le haut de la poche argentée en aluminium avec des ciseaux. La poche en aluminium contient 60 sachets argentés (médicament) et un dessiccant portant les mentions « DO NOT EAT », avec pictogramme, et « SILICA GEL ».

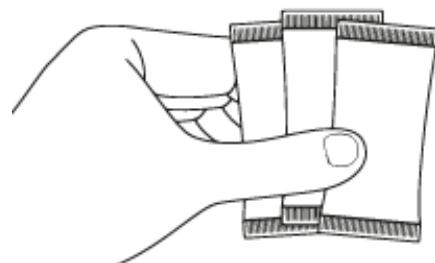


- Ne pas ouvrir ni consommer le dessiccant.



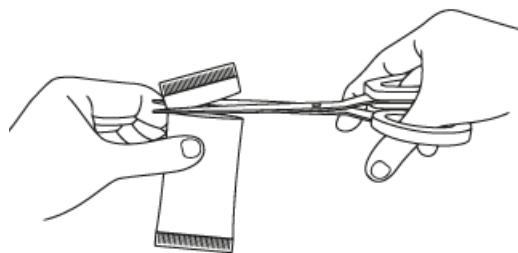
**NE PAS INGÉRER
LE DESSICCANT**

- Prenez la quantité nécessaire de sachets de Pradaxa granulés enrobés, en fonction de la dose prescrite.
- Remettez les autres sachets dans la poche en aluminium.



Étape 3 – Ouvrez le(s) sachet(s)

- Prenez le sachet contenant les granulés enrobés de Pradaxa.
- Tapotez le sachet contre la table de façon à faire descendre le contenu au fond du sachet.
- Tenez le sachet en position verticale.
- Coupez le haut du sachet avec des ciseaux.



Étape 4 – Administrez Pradaxa granulés enrobés avec le jus de pomme

- Administrez tous les granulés enrobés à l'enfant en versant le contenu du sachet directement dans sa bouche ou en utilisant une cuillère. Donnez à l'enfant autant de jus de pomme qu'il a besoin pour avaler les granulés enrobés.
- Inspectez la bouche de l'enfant pour vous assurer qu'il a bien avalé tous les granulés enrobés.
- Facultatif : si vous mélangez les granulés enrobés de Pradaxa dans le verre de jus de pomme, commencez par une petite quantité de jus de pomme (que votre enfant devrait boire en entier) et assurez-vous que tous les granulés enrobés ont été avalés. Si des granulés enrobés collent au verre, versez à nouveau un peu de jus de pomme et donnez-le à l'enfant. Répétez cette étape jusqu'à ce qu'il ne reste plus de granulés enrobés dans le verre.

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT [pour Pradaxa en gélules de 75 mg/110 mg/150 mg]

Pradaxa® gélules
dabigatran étexilate

- Votre aidant doit toujours garder cette carte sur lui/vous devez toujours garder cette carte sur vous
- Assurez-vous d'utiliser toujours la dernière version

[xxxx20xx]
[Logo Boehringer Ingelheim]

Cher Patient/Aidant d'un patient pédiatrique,

Votre médecin/le médecin de votre enfant a initié un traitement par Pradaxa®. Pour assurer la sécurité d'utilisation de Pradaxa®, veuillez tenir compte des informations importantes qui sont fournies dans la notice.

Cette carte de surveillance du patient contenant des informations importantes concernant votre traitement/le traitement de votre enfant, votre enfant doit la garder en permanence sur lui/vous devez la garder en permanence sur vous pour informer les professionnels de santé que votre enfant prend/vous prenez Pradaxa®.

[Logo Pradaxa]

Information pour les patients/aidants de patients pédiatriques concernant Pradaxa®

Concernant votre traitement/le traitement de votre enfant

- Pradaxa® fluidifie le sang. Il est utilisé pour traiter des caillots sanguins existants ou pour prévenir la formation de caillots sanguins dangereux.
- Suivez les instructions de votre médecin/du médecin de votre enfant pour prendre Pradaxa®. Ne sautez jamais de prise et n'arrêtez jamais d'utiliser Pradaxa® sans en parler à votre médecin/au médecin de votre enfant.
- Informez votre médecin/le médecin de votre enfant de tous les médicaments que vous prenez/que votre enfant prend actuellement.
- Informez votre médecin/le médecin de votre enfant de l'utilisation de Pradaxa® avant toute intervention chirurgicale ou toute autre intervention invasive.
- Pradaxa® gélules peut être pris avec ou sans aliments. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Les gélules ne doivent pas être écrasées, mâchées, ni vidées de leurs granules.

Quand consulter un médecin

- La prise de Pradaxa® peut augmenter le risque de saignement. Contactez immédiatement votre médecin/le médecin de votre enfant si vous présentez/votre enfant présente des signes et symptômes de saignement, tels que : gonflement, gêne, douleur ou mal de tête inhabituel, étourdissement, pâleur, faiblesse, ecchymose inhabituelle, saignements de nez, saignements des gencives, saignement anormalement long après une coupure, règles ou saignements vaginaux anormaux, sang dans les urines qui peuvent être roses ou brunes, selles rouges/noires, toux avec crachats de sang, vomissements de sang ou de matières ressemblant à du marc de café.
- En cas de chute ou de blessure, en particulier en cas de coup à la tête, consultez un médecin de toute urgence.
- N'arrêtez pas d'utiliser Pradaxa® sans en parler à votre médecin/au médecin de votre enfant, si vous avez/votre enfant a des remontées acides, des nausées, des vomissements, une gêne au niveau de l'estomac, des ballonnements ou une douleur dans la partie supérieure de l'abdomen.

Information pour les professionnels de santé concernant Pradaxa®

- Pradaxa® est un anticoagulant oral (inhibiteur direct de la thrombine).
- Pradaxa® peut devoir être arrêté préalablement à une intervention chirurgicale ou toute autre

intervention invasive.

- En cas d'événement hémorragique majeur, Pradaxa® doit être arrêté immédiatement.
- Un agent de réversion spécifique (l'idarucizumab) est disponible pour les adultes. L'efficacité et la sécurité de l'agent de réversion spécifique, à savoir l'idarucizumab, n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. Pour plus d'informations et de conseils sur la réversion des effets anticoagulants de Pradaxa®, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit de Pradaxa® et de l'idarucizumab.
- Pradaxa® étant principalement éliminé par les reins, une diurèse suffisante doit être maintenue. Pradaxa® est dialysable.

Veuillez renseigner cette partie ou demander à votre médecin/au médecin de votre enfant de le faire.

Information concernant le patient

Nom du patient

Date de naissance

Indication de l'anticoagulation

Dose de Pradaxa®

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Pradaxa® granulés enrobés
dabigatran étexilate

- Le patient ou son aidant doit toujours garder cette carte sur lui.
- Assurez-vous d'utiliser toujours la dernière version

[xxxx 20xx]
[Logo Boehringer Ingelheim]

Cher aidant,

Le médecin de votre enfant a initié un traitement par Pradaxa®. Pour assurer la sécurité d'utilisation de Pradaxa®, veuillez tenir compte des informations importantes qui sont fournies dans la notice. Cette carte de surveillance du patient contenant des informations importantes concernant le traitement de votre enfant, votre enfant ou vous-même devez garder cette carte en permanence sur vous pour informer les professionnels de santé que votre enfant prend Pradaxa®.

[Logo Pradaxa]

Information pour les aidants concernant Pradaxa®

Concernant le traitement de votre enfant

- Pradaxa® fluidifie le sang. Il est utilisé pour traiter des caillots sanguins existants ou pour prévenir la formation de caillots sanguins dangereux.
- Suivez les instructions du médecin de votre enfant pour utiliser Pradaxa®. Administrez toujours la dose prescrite, ne sautez jamais de dose et n'arrêtez jamais d'utiliser Pradaxa® sans en parler au médecin de votre enfant.
- Informez le médecin de votre enfant de tous les médicaments que votre enfant prend actuellement.
- Informez le médecin de votre enfant que votre enfant prend Pradaxa® avant toute intervention chirurgicale ou toute autre intervention invasive.
- Pradaxa® granulés enrobés doit être administré avec un aliment mou ou du jus de pomme, conformément aux instructions d'administration présentées dans la notice. N'utilisez pas d'aliments mous contenant des produits laitiers. Pradaxa® granulés enrobés ne doit pas être administré au moyen d'une seringue ou d'une sonde d'alimentation.

Quand consulter un médecin

- La prise de Pradaxa® peut augmenter le risque de saignement. Contactez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente des signes et symptômes de saignement, tels que : gonflement, gêne, douleur ou mal de tête inhabituel, étourdissement, pâleur, faiblesse, ecchymose inhabituelle, saignements de nez, saignements des gencives, saignement anormalement long après une coupure, règles ou saignements vaginaux anormaux, sang dans les urines qui peuvent être roses ou brunes, selles rouges/noires, toux avec crachats de sang, vomissements de sang ou de matières ressemblant à du marc de café.
- Si votre enfant tombe ou se blesse, en particulier s'il se cogne la tête, consultez un médecin de toute urgence.
- N'arrêtez pas de donner Pradaxa® à votre enfant sans en parler à son médecin si votre enfant a des remontées acides, des nausées, des vomissements, une gêne au niveau de l'estomac, des ballonnements ou une douleur dans la partie supérieure de l'abdomen.

Information pour les professionnels de santé concernant Pradaxa®

- Pradaxa® est un anticoagulant oral (inhibiteur direct de la thrombine).
- Pradaxa® peut devoir être arrêté préalablement à une intervention chirurgicale ou toute autre intervention invasive.

- 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. Voir le résumé des caractéristiques du produit.

Veuillez renseigner cette partie ou demander au médecin de votre enfant de le faire.

Information concernant le patient

Nom du patient

Date de naissance

Indication de l'anticoagulation

Dose de Pradaxa®