

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dabigatran etexilate Sandoz 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.

Gélule de taille « 0 » avec une coiffe blanche opaque portant l'inscription « MD » et un corps blanc opaque portant l'inscription « 150 » à l'encre noire, contenant un mélange de granules de couleur blanche à jaune clair et de granulés de couleur jaune clair.

Dimensions : environ 21,9 mm x 7,7 mm.

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 récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte.

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention des récurrences 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

Dabigatran etexilate Sandoz gélules peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 8 ans, capables d'avaler les gélules entières. Dabigatran étexilate 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.

Dabigatran etexilate Sandoz n'est disponible que sous forme de gélules. Pour les patients pédiatriques âgés de moins de 8 ans, veuillez vous référer aux autres produits.

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 récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)

Les recommandations posologiques du dabigatran éxilate 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, pour les TVP et pour les 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 (prévention des AVC/ES liés à la FA)	300 mg de dabigatran éxilate, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour
Traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)	300 mg de dabigatran éxilate, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement 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 éxilate 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	La dose quotidienne de dabigatran éxilate 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 insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min)	
Patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien	
Autres patients présentant un risque accru de saignement	

Pour la TVP/EP, la recommandation relative à l'utilisation de la dose de 220 mg de dabigatran éxilate, 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 éxilate, 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 éxilate

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 éxilate, 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 éxétilate 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

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

Tableau 2 : Durée d'utilisation dans la prévention des AVC/ES liés à la FA et dans 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 éxétilate 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 double dose pour compenser la dose oubliée.

Arrêt du dabigatran éxétilate

Le traitement par dabigatran éxétilate ne doit pas être arrêté sans avis médical. Les patients doivent être informés qu'il 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 éxétilate à un anticoagulant par voie parentérale :

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

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

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

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

- $ClCr \geq 50$ mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran éxétilate

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

Le dabigatran éxilate pouvant influencer l'international normalised ratio (INR), l'INR reflètera davantage l'effet des AVK lorsque le dabigatran éxilate 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 éxilate :

Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran éxilate 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 éxilate 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 éxilate 150 mg deux fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par dabigatran éxilate (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 éxilate en association avec des antiagrégants plaquettaires lorsque l'équilibre hémostatique est atteint (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 ($\text{ClCr} < 30$ mL/min), le traitement par dabigatran éxilate est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($\text{ClCr} 50 \leq 80$ mL/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} 30$ -50 mL/min), la dose recommandée de dabigatran éxilate 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 éxilate 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 sont recommandées 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 pour l'indication : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FANV.

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

Chez les patients pédiatriques atteints d'ETEV, le traitement doit être instauré après traitement anticoagulant par voie parentérale d'au moins 5 jours. Pour la prévention des récurrences 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 posologique 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 éxétilate 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 $\geq$ 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 éxétilate 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 double dose pour compenser la dose oubliée.

Arrêt du dabigatran éxétilate

Le traitement par dabigatran éxétilate ne doit pas être arrêté sans avis médical. Les patients ou leurs soignants doivent être informés qu'il 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 éxétilate à un anticoagulant par voie parentérale :

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

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

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 l'acheminement vers 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).

Pour les patients pédiatriques âgés de moins de 8 ans ou pour les patients ayant des difficultés à avaler ou ne sachant pas avaler les gélules, d'autres formes posologiques adaptées à l'âge pour le traitement sont disponibles sur le marché telles que :

- Dabigatran étexilate granulés enrobés qui peuvent être utilisés chez l'enfant de moins de 12 ans dès que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.
- Dabigatran étexilate poudre et solvant pour solution buvable ne doit être utilisé que chez les enfants de moins de 1 an.

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 actif 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), 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 éxétilate doit être utilisé avec prudence en cas de risque hémorragique accru ou en cas d'administration concomitante de 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 conduire à 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 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 concentrés 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 éxétilate 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(s) de risque
Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	Âge ≥ 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<u>Majeur(s) :</u> - 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> - Faible poids corporel (< 50 kg) chez les patients adultes
Interactions pharmacodynamiques (voir rubrique 4.5)	- 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	- 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, de maladies, d'interventions et/ou de 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, y compris 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), 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 éviter 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 en raison de la variabilité entre les tests (voir rubrique 5.1).

La mesure de l'INR (international normalised ratio) n'est pas fiable chez les patients traités par dabigatran éxexilate 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 5 montre les valeurs seuils, à l'état résiduel, des tests de 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 éxexilate 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 éxexilate dans le cas d'interventions chirurgicales.

Les patients peuvent poursuivre le dabigatran éxexilate lors d'une cardioversion. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par dabigatran éxexilate (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 éxexilate 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 éxilate 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 éxilate 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 éxilate doit être arrêté, si possible, au moins 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 éxilate 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 éxilate 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 épidural peut être augmenté en cas de ponction traumatique ou répétée 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 éxilate. Une surveillance fréquente de signes neurologiques et de symptômes d'hématome rachidien ou épidural est requise chez ces patients.

Phase post-opératoire

Le traitement par dabigatran éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate, 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 éxétilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran éxétilate 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'IM a été observé dans les sous-groupes suivants, avec un risque relatif similaire : patients avec antécédent d'IM, 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'IM 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'IM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran éxétilate 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 éxétilate au placebo, le taux d'IM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran éxétilate 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. des patients présentant une maladie de l'intestin grêle pouvant altérer l'absorption, l'utilisation d'un anticoagulant par voie parentérale doit être envisagée.

Informations sur les excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

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

Interactions avec des transporteurs

Le dabigatran éxilate 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

<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'AUC _{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 éxilate et la dronédarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'AUC _{0-∞} et de la C _{max} du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4 fois et 2,3 fois respectivement, après administration multiple de dronédarone 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 éxilate avec l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (inhibiteurs de la P-gp) a démontré une augmentation de 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 éxétilate 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 éxétilate (150 mg) a été co-administré à du vérapamil par voie orale, la C_{max} et l'AUC du dabigatran ont été augmentées mais l'amplitude de cette modification diffère en fonction du moment de l'administration et de la formulation du vérapamil (voir rubriques 4.2 et 4.4). La plus grande augmentation de l'exposition au dabigatran a été observée avec la première dose d'une formulation à libération immédiate de vérapamil administrée une heure avant la prise de dabigatran éxétilate (augmentation de la C_{max} d'environ 2,8 fois et de l'AUC 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'AUC 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'AUC d'environ 1,5 fois). Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après la prise de dabigatran éxétilate (augmentation de la C_{max} d'environ 1,1 fois et de l'AUC d'environ 1,2 fois). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures.
Amiodarone	Lors de l'administration concomitante de dabigatran éxétilate 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 principalement demeurés inchangés. L'AUC 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 peut persister 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 éxétilate a été donné deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3 ^e jour avec ou sans quinidine. L' $AUC_{\tau,ss}$ 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 éxétilate chez des volontaires sains, une augmentation de l'AUC d'environ 1,19 fois et de la C_{max} d'environ 1,15 fois ont été observées.
Ticagrélor	Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran éxétilate a été administrée simultanément avec une dose de charge de 180 mg de ticagrélor, l'AUC et la C_{max} du dabigatran ont augmenté respectivement de 1,73 fois et 1,95 fois. Après l'administration de doses multiples de ticagrélor à 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'AUC. Une administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrélor et de 110 mg de dabigatran éxétilate (à l'état d'équilibre) augmente les valeurs d'$AUC_{\tau,ss}$ et de $C_{max,ss}$ du dabigatran respectivement de 1,49 fois et 1,65 fois, par rapport au dabigatran éxétilate administré seul. Quand une dose de charge de 180 mg de ticagrélor est donnée 2 heures après l'administration de 110 mg de dabigatran éxétilate (à l'état d'équilibre), l'augmentation des valeurs d'$AUC_{\tau,ss}$ 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. 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'AUC_{τ,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>	
<i>Utilisation concomitante devant être évitée</i>	
Exemples : rifampicine, Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazépine ou phénytoïne	L'administration concomitante devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran. Un pré-traitement par la 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.
<u>Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir</u>	
<i>Utilisation concomitante non recommandée</i>	
Exemples : 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 réalisée sur 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).

À partir des données 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 éxilate 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 éxilate 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 les 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 éxilate. En utilisation chronique, dans l'étude RE-LY, les AINS ont augmenté le risque hémorragique d'environ 50 % pour le dabigatran éxilate et la warfarine.
Clopidogrel	Chez de jeunes hommes volontaires sains, l'administration concomitante de dabigatran éxilate 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'AUC _{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'AUC _{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 éxilate deux fois par jour peut augmenter le risque de tout type de saignement 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, telles que l'énoxaparine, et de dabigatran éxilate n'a pas fait l'objet d'une 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 éxilate seul (dose unique de 220 mg). Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran éxilate associée à un pré-traitement par énoxaparine par rapport à celle observée après un traitement par dabigatran éxilate seul. Cela serait dû à un effet rémanent du traitement par énoxaparine, et n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. 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 noradrénaline (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'AUC du dabigatran a été observée après administration concomitante de dabigatran étexilate et de pantoprazole. Au cours d'essais cliniques, le pantoprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été administrés conjointement au dabigatran étexilate sans que cela ne se traduise par une diminution apparente de l'efficacité du dabigatran étexilate.
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 Dabigatran etexilate Sandoz.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de dabigatran étexilate 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.

Dabigatran etexilate Sandoz ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de 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 Dabigatran etexilate Sandoz.

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

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 éxilate 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 éxilate.

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 ou, 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 thromboembolique 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

Système classe organe/terme préférentiel	Fréquence	
	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 du taux d'hémoglobine	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	Peu fréquent	Peu fréquent

médicamenteuse		
Rash	Peu fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare	Rare
Angioœdème	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 hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Rare	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Hémorragie cutanée	Fréquent	Fréquent
Alopécie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques 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 interventions		
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 éxétilate 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 les 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 éxétilate en comparaison avec 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 détecter 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 sous 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 inexplicable, une dyspnée et un choc inexplicable.

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 éxétilate. 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 éxétilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate aux deux doses présentait également un taux global de saignements significativement plus faible. Les patients affectés par randomisation à un traitement par dabigatran éxétilate 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 éxétilate 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 suivant l'initiation du traitement par dabigatran éxétilate.

Traitement des TVP et des EP et prévention des récurrences 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 groupées RECOVER et RECOVER II portant sur le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP). Au cours des études groupées, les principaux critères de sécurité d'hémorragie majeure, d'hémorragie majeure ou cliniquement significative et d'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 des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP)

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

Les événements hémorragiques des deux traitements ont été comptabilisés à partir de la première prise de dabigatran éxétilate ou de warfarine, après que le traitement par voie parentérale ait été interrompu (période de traitement par voie orale uniquement). Cela inclut tous les événements hémorragiques survenus au cours du traitement par dabigatran éxétilate. 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 des TVP et des 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 éxétilate par rapport à ceux traités par la warfarine.

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

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

* Le 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 des TVP et des EP. Les taux des EHM/EHCS combinés 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 éxétilate.

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

	Dabigatran éxétilate 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	Noncalculable*
Hémorragie intracrânienne	0	0	Noncalculable*
Hémorragie GI majeure	2 (0,3 %)	0	Noncalculable*
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 éxétilate. 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 dans la prévention des récurrences 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 récurrences 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 récurrences 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

Système classe organe/terme préférentiel	Fréquence
Traitement des ETEV et prévention des récurrences d'ETEV chez les patients pédiatriques	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	Fréquent
Diminution du taux d'hémoglobine	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
Angioedème	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 musculosquelettiques 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 interventions	
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 récurrences 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, et ce, 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

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 lors de 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. L'administration de concentrés plaquettaires doit également être envisagée en cas de thrombopénie existante, ou si des antiagrégants plaquettaires à 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 (protéase à sérine) permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de coagulation, son inhibition empêche la formation de caillots. 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 éxilate 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 du 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 largement disponible qui 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 une orientation 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 éxilate 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 aux concentrations résiduelles, 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 éxilate 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 de 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 récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)

Chez les patients traités pour TVP et EP par dabigatran éxilate 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 éxilate 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 correspondrait à 1,8 fois la valeur initiale.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients traités pour la prévention des récurrences de TVP et d'EP par une dose de 150 mg de dabigatran éxilate 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 éxilate 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 éxilate (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, à risque modéré à élevé d'AVC et d'embolie systémique. L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le dabigatran éxilate 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 dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) était de 64,4 % (médiane 67 %).

L'étude RE-LY a permis de démontrer que le dabigatran éxilate, 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 éxilate 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, les bénéfices observés du dabigatran éxilate par rapport à la warfarine diminuent.

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

Tableau 17 : Analyse de la survenue du premier événement d'AVC ou d'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)	
Supériorité de la p- value	p = 0,2721	p = 0,0001	

Le % indique le taux d'événements annuels

Tableau 18 : Analyse de la survenue du premier événement d'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)	
P-value	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)	
P-value	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)	
P-value	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)	
P-value	0,0001	< 0,0001	

Le % indique le taux d'événements annuels

Tableau 19 : Analyse de la mortalité toutes causes confondues 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 confondues			
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)	
P-value	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)	
P-value	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 pertinentes : 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 différent par rapport à la warfarine.

Tableau 20 : Hazard ratio et IC à 95 % pour les AVC/embolies systémiques par sous-groupe.

Critère	Dabigatran éxétilate 110 mg deux fois par jour vs warfarine	Dabigatran éxétilate 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 autant avec le dabigatran éxétilate que 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 éxétilate 110 mg deux fois par jour vs warfarine	Dabigatran éxétilate 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'étude RELY-ABLE s'ils n'avaient pas définitivement arrêté le traitement de 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 aléatoirement 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, incluant l'hémorragie majeure et d'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 au cours du 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 a comparé le

traitement sans interruption par dabigatran éxétilate 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 éxétilate 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 groupe dabigatran éxétilate et un événement (AIT) est survenu dans le groupe warfarine entre l'ablation et 8 semaines suivant l'ablation. Cette étude exploratoire a montré que le dabigatran éxétilate 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 éxétilate (110 mg ou 150 mg deux fois par jour) plus clopidogrel ou ticagrélor (antagoniste du 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 soit une bithérapie avec dabigatran éxétilate 110 mg deux fois par jour, soit une bithérapie avec dabigatran éxétilate 150 mg deux fois par jour ou bien 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 éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate que dans le groupe trithérapie avec warfarine : 14 événements (1,4 %) dans le groupe bithérapie avec dabigatran éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate et le groupe trithérapie avec warfarine.

Cette étude a démontré que la bithérapie par dabigatran éxétilate et un antagoniste du 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 examinées 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 éxétilate (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 récurrences de TVP et/ou EP symptomatiques et les décès apparentés au cours de la période de traitement de six mois.

Dans les études groupées 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 éxétilate 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 groupées RE-COVER et RE-COVER II

	Dabigatran éxétilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	2 553	2 554
Récurrences d'ETEV symptomatiques et décès liés aux 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		
Récurrences d'ETEV symptomatiques et décès toutes causes confondues	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 aux ETEV	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)

Intervalle de confiance à 95 %	0,04 ; 0,40	0,02 ; 0,34
Décès toutes causes confondues	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Intervalle de confiance à 95 %	1,49 ; 2,62	1,52 ; 2,66

Prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte (prévention de la TVP/EP)

Deux études randomisées, en double aveugle et en groupes parallèles, ont été réalisées chez des patients précédemment traités par anticoagulants. 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 éxétilate 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 récurrences 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 dabigatran éxétilate 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 éxétilate 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 éxétilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	1 430	1 426
Récurrences d'ETEV symptomatiques et décès liés aux ETEV	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Hazard ratio vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1,44 (0,78, 2,64)	
Marge de non-infériorité	2,85	
Patients présentant des événements à 18 mois	22	17
Risque cumulé à 18 mois (%)	1,7	1,4
Différence de risque vs warfarine (%)	0,4	
Intervalle de confiance à 95%		
Marge de non-infériorité	2,8	
Critères d'efficacité secondaires		
Récurrences d'ETEV symptomatiques et décès toutes causes confondues	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 aux ETEV	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)

Intervalle de confiance à 95 %	0,00 ; 0,39	0,00 ; 0,39
Décès toutes causes confondues	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 éxétilate vs placebo dans la prévention des récurrences 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 éxétilate deux fois par jour pendant six mois sans nécessité d'une surveillance.

L'étude RE-SONATE a démontré la supériorité du dabigatran éxétilate par rapport au placebo dans la prévention des récurrences de TVP/EP symptomatiques incluant les décès inexpliqués, 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 éxétilate 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 éxétilate. 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 éxétilate 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 éxétilate 150 mg deux fois par jour	Placebo
Patients traités	681	662
Récurrences d'ETEV symptomatiques et décès associés	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Hazard ratio vs placebo (intervalle de confiance à 95 %)	0,08 (0,02 ; 0,25)	
P-value pour la supériorité	< 0,0001	
Critères secondaires d'efficacité		
Récurrences d'ETEV symptomatiques et décès toutes causes confondues	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 aux 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
Décès toutes causes confondues	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 éxexilate 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 plus de 3 mois auparavant. 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 éxexilate 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 éxexilate 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 le médicament de référence contenant le dabigatran éxexilate 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 récurrences d'ETEV chez les patients pédiatriques

L'objectif de l'étude DIVERSITY était de démontrer l'efficacité et la sécurité du dabigatran éxexilate, par comparaison avec le 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 éxexilate (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 récurrence 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 éxexilate 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 éxexilate et 38 (42,2 %) du groupe traitement de référence ont satisfait le critère d'évaluation principal composite (résolution complète de la thrombose, absence de récurrence de l'ETEV et absence de décès lié à un ETEV). La différence de taux correspondante a démontré la non infériorité du dabigatran éxexilate 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 par âge, sexe, région et présence de certains facteurs de risque. Pour les 3 différentes strates d'âge, la proportion de patients ayant satisfait le critère d'efficacité principal dans les groupes dabigatran éxexilate et traitement de référence était 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 considérés comme majeurs ont été signalés chez 4 patients (2,3 %) du groupe dabigatran éxexilate 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 éxexilate 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 éxexilate et chez 3 patients (3,3 %) du groupe traitement de référence.

Une étude de cohorte prospective de sécurité de phase III multicentrique, en ouvert, mono-bras (étude 1160.108) a été menée pour évaluer la sécurité du dabigatran éxexilate dans la prévention des récives 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 éxexilate 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 récive 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 à l'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 récive 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 éxexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, dabigatran éxexilate, 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 dabigatran éxexilate.

Après administration orale de dabigatran éxexilate 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 éxexilate 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, le pic de concentrations plasmatiques est atteint 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 éxexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentrations plasmatiques.

La $C_{\max}$ et l'aire sous la courbe (AUC) 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 les granules au lieu de la gélule entière. Ainsi, les gélules en HPMC doivent toujours être intactes lors de l'administration au patient afin d'éviter une biodisponibilité involontairement accrue du dabigatran éxexilate (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

La métabolisation et l'excrétion du dabigatran ont été étudiées après une dose intraveineuse unique de dabigatran radiomarké 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 % de la dose administrée.

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 (AUC) au dabigatran après administration orale de dabigatran éxexilate 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 (AUC) 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 chez 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 éxilate 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 (ClCr > 50- < 80 mL/min) et 4,5 % des patients avaient une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min). Les concentrations plasmatiques de dabigatran à l'état d'équilibre avant la dose suivante étaient respectivement 1,7 fois et 3,4 fois supérieures chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients ayant une ClCr > 80 mL/min. Des valeurs similaires de ClCr 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 ClCr > 50- < 80 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'AUC 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 disponibles 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 la 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 éxilate, 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, de toxicité par administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets observés lors des études de toxicité par administration répétée ont été attribués à une exagération de l'effet pharmacodynamique du dabigatran.

Un effet sur la fertilité se traduisant par une diminution des implantations et une augmentation des 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 éxilate mésilate, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Acide tartrique

Hypromellose (E464)

Talc

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Dioxyde de titane (E171)

Hypromellose (E464)

Encre d'impression noire

Gomme laque (E904)

Propylène glycol (E1520)

Hydroxyde de potassium (E525)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette et flacon

3 ans

Flacon

Après première ouverture du flacon : 60 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette et flacon

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette Opa/Alu/dessicant PE-Alu/PE contenant 10, 30, 60, 100, 180 et 200 gélules.

Plaquette Opa/Alu/dessicant PE-Alu/PE contenant 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 180 x

1 et 200 x 1 gélules dans des plaquettes perforées à dose unitaire.

Conditionnement multiple contenant 3 boîtes de 60 x 1 gélules (180 gélules) sous plaquettes thermoformées perforées Opa/Alu/dessicant PE-Alu/PE à dose unitaire.

Conditionnement multiple contenant 2 boîtes de 50 x 1 gélules (100 gélules) sous plaquettes thermoformées perforées Opa/Alu/dessicant PE-Alu/PE à dose unitaire.

Flacon en polypropylène avec un bouchon à vis en polypropylène avec sécurité enfant contenant un dessicant. Boîtes de 60 gélules (1 flacon), 120 gélules (2 flacons de 60 gélules) et 180 gélules (3 flacons de 60 gélules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Plaquette : BE661961
Flacon : BE661962

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

Date de première autorisation : 14/11/2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2025