

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dabigatran Etxilate EG 75 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 86,48 mg d'étéxilate de dabigatran (sous forme de mésylate), équivalant à 75 mg de dabigatran étéxilate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Boulettes de couleur blanc cassé à jaune pâle remplies dans une capsule dure blanche à blanc cassé de taille 2 (environ 18,0 mm).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Traitement des EDEV et prévention des récurrences d'EDEV chez les patients pédiatriques âgés de 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 Etxilate EG gélules peut être utilisé chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 8 ans capables d'avaler les gélules entières. Il existe d'autres formes pharmaceutiques appropriées en fonction de l'âge pour le traitement des enfants de moins de 8 ans.

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

Prévention primaire des EDEV en chirurgie orthopédique

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

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

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

*Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités en concomitance par vérapamil, voir Populations particulières.

Pour l'une ou l'autre chirurgie, si l'hémostase n'est pas contrôlée, le traitement doit être instauré plus tard. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'intervention, la posologie doit être de 2 gélules une fois par jour, dès le début.

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

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

- Avant l'initiation d'un traitement par dabigatran étexilate, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).
- La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (P. ex. en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'utilisation concomitante de certains médicaments).

La méthode à utiliser pour évaluer la fonction rénale (ClCr en ml/min) est celle de Cockcroft-Gault.

Dose oubliée

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

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

Arrêt de dabigatran étexilate

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

Changement de traitement

Passage de dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose de Dabigatran Etexilate EG avant de passer à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

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

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer 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 (p. ex, héparine non fractionnée [HNF] par voie intraveineuse) (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

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

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

La posologie de dabigatran étexilate doit être réduite, comme indiqué au tableau 1 (voir également rubriques 4.4 et 4.5). Dans cette situation, Dabigatran Etexilate EG et le médicament inhibiteur de la P-glycoprotéine doivent être pris simultanément.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante par vérapamil, une diminution de la posologie de dabigatran étexilate à 75 mg par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients âgés

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

Poids

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

Sexe

Aucun ajustement de la posologie n'est requis (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

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

Chez les patients pédiatriques présentant des ETEV, le traitement doit être instauré après un traitement par un 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 éxexilate doivent être prises deux fois par jour une dose le matin et une le soir, à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle entre deux administrations doit être aussi proche que possible de 12 heures.

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

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

Tableau 2 : Dose individuelle et dose quotidienne totale de dabigatran éxexilate 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 éxexilate est contre-indiqué chez les patients pédiatriques présentant un DFGe < 50 ml/min/1,73 m² (voir rubrique 4.3).

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

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

Durée d'utilisation

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

Dose oubliée

Il est toujours possible de prendre la dose oubliée de dabigatran éxexilate jusqu'à 6 heures avant l'heure de la dose prévue suivante.

Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la dose suivante, ne plus prendre la dose oubliée.

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

Arrêt du dabigatran éxexilate

Le traitement par dabigatran éxexilate ne doit pas être arrêté sans l'avis d'un médecin. Les patients ou leurs aidants doivent être informés qu'ils doivent contacter le médecin traitant en cas d'apparition de symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une dyspepsie (voir rubrique 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran éxexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

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

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

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et de commencer à administrer dabigatran éxexilate 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 (p. ex, héparine non fractionnée [HNF] par voie intraveineuse) (voir rubrique 4.5).

Passage de dabigatran éxexilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK) :

Les patients doivent commencer à prendre les AVK 3 jours avant l'arrêt de dabigatran éxexilate.

Le dabigatran éxexilate pouvant influencer le rapport international normalisé (INR), l'INR reflètera davantage l'effet des AVK lorsque le dabigatran éxexilate aura été interrompu depuis au moins 2 jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR devront être interprétées avec prudence.

Passage des AVK à dabigatran éxexilate:

Les AVK doivent être arrêtés. Dabigatran éxexilate 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. Les gélules doivent être avalées entières, avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac.

Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement (voir rubriques 5.2 et 6.6).

Pour les patients pédiatriques âgés de moins de 8 ans ou les patients plus âgés qui ont des difficultés à avaler ou qui ne savent pas comment avaler, d'autres formes posologiques adaptées à l'âge sont disponibles sur le marché :

- Les granulés enrobés de dabigatran éxexilate qui peuvent être utilisés chez les enfants âgés de moins de 12 ans dès que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.
- La poudre et le solvant pour solution orale de dabigatran éxexilate ne doivent être utilisés que chez les enfants âgés de moins d'un 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 les patients adultes
- DFGe < 50 ml/min/1,73 m² chez les patients pédiatriques
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou affection jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant par tout autre anticoagulant, p. ex 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 auriculaire (voir rubrique 4.5)

- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants de la P-gp : kétoconazole administré par voie systémique, ciclosporine, itraconazole, dronédarone et 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 éxetilate doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un 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 inexplicée du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou une baisse de la pression artérielle doivent faire rechercher une source de saignement.

Chez l'adulte, dans les situations de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital, lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, l'agent de réversion spécifique, à savoir l'idarucizumab, est disponible.

L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran. Chez les patients adultes, les autres options possibles sont l'administration de sang total frais ou de plasma frais congelé, de concentré de facteurs de coagulation (activés ou non activés), de facteur VIIa recombinant ou de concentrés plaquettaires (voir également rubrique 4.9).

L'utilisation d'antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-œsophagien, augmentent le risque d'hémorragie GI.

Facteurs de risque

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

Tableau 3 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique

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

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

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

Précautions et prise en charge du risque hémorragique

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

Évaluation du profil bénéfice/risque

L'existence concomitante de lésions, maladies, interventions et/ou traitements pharmacologiques (tels que les AINS, les antiagrégants plaquettaires, les ISRS et les IRSN, voir rubrique 4.5), qui augmentent de façon significative le risque de saignement majeur, nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Le dabigatran étexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.

Des données cliniques limitées sont disponibles concernant les patients pédiatriques présentant des facteurs de risque, notamment les patients présentant une méningite active,

une encéphalite ou un abcès intracrânien (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, le dabigatran éxilate 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 en présence de plusieurs facteurs de risque (voir tableau 3 ci-dessus). Une attention particulière est requise lorsque le dabigatran éxilate est administré conjointement au vérapamil, à l'amiodarone, à la quinidine ou à la clarithromycine (inhibiteurs de la P-gp), et en particulier en cas de saignement, notamment chez les patients qui présentent une diminution de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

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

Arrêt du dabigatran éxilate

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

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

Utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons

L'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être envisagée pour prévenir une hémorragie GI. Chez les patients pédiatriques, il convient de suivre les recommandations des notices scientifiques locales des inhibiteurs de la pompe à protons.

Paramètres de coagulation biologiques

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

La mesure du temps de thrombine (TT) dilué, du temps d'écarine (ECT) et du temps de céphaline activée (TCA) peut fournir des informations utiles, mais leurs résultats doivent être interprétés avec prudence (voir rubrique 5.1) en raison de la variabilité entre les tests.

La mesure de l'INR (rapport international normalisé) n'est pas fiable chez les patients traités par dabigatran éxilate, et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. Dès lors, la mesure de l'INR ne doit pas être pratiquée.

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

Tableau 4 : Valeurs seuils (résiduelles) des tests de la coagulation pouvant être associés à un risque accru de saignement chez les patients adultes

Test (valeur minimale)	Seuil
TT dilué (ng/ml)	> 67
ECT (x fois la limite supérieure de la normale)	Pas de données
TCA (x fois la limite supérieure de la normale)	> 1,3
INR	Ne doit pas être pratiqué

Administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus

L'administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus peut être envisagée lorsque le patient présente un TT dilué, un temps d'écarine (ECT) ou un TCA ne dépassant pas la limite supérieure de la normale (LSN) selon les fourchettes de référence de chaque laboratoire.

Actes chirurgicaux et interventions

Les patients sous dabigatran étexilate qui subissent un acte chirurgical ou des interventions invasives présentent un risque hémorragique accru. Par conséquent, en cas d'interventions chirurgicales, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter temporairement le traitement par dabigatran étexilate.

Une prudence particulière est de rigueur lorsque le traitement est temporairement arrêté pour une intervention chirurgicale et un suivi de l'activité anticoagulante est recommandé. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance du dabigatran peut être allongée (voir rubrique 5.2). Cet élément doit être pris en compte avant toute intervention. Dans ce cas, un test de coagulation (voir rubriques 4.4 et 5.1) peut aider à déterminer si l'hémostase est toujours modifiée.

Urgence chirurgicale ou procédures urgentes

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

L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

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

Chirurgie/ interventions en urgence différée

Le dabigatran étexilate doit être temporairement arrêté. Si possible, les actes chirurgicaux/interventions devront être retardés au minimum 12 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut pas être retardée, le risque hémorragique peut être augmenté. Ce risque hémorragique doit être évalué par rapport à l'urgence de l'intervention.

Chirurgie programmée

Dans la mesure du possible, le traitement par dabigatran étexilate doit être arrêté au moins pendant 24 heures avant une intervention invasive ou chirurgicale. Chez les patients présentant un risque plus élevé de saignement ou dans les cas de chirurgies majeures où une hémostase complète peut s'avérer nécessaire, un arrêt du traitement par dabigatran étexilate 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé.

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

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

Fonction rénale (ClCr en ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	Le dabigatran étexilate doit être arrêté avant une chirurgie programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥ 80	~ 13	2 jours avant	24 heures avant

≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 jours avant	1-2 jours avant
≥ 30 - < 50	~ 18	4 jours avant	2-3 jours avant (> 48 heures)

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

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

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

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire

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

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

Phase post-opératoire

Le dabigatran étexilate doit être réinstauré dès que possible après une procédure invasive ou une intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie.

Les patients à risque de saignement ou les patients à risque de surexposition, notamment les patients présentant une fonction rénale diminuée (voir également tableau 3), doivent être traités avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques

Il existe peu de données disponibles concernant l'efficacité et la sécurité du dabigatran étexilate chez ces patients, qui doivent donc être traités avec prudence.

Chirurgie pour fracture de la hanche

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

Insuffisance hépatique

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des principales études. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients ; l'administration de dabigatran étexilate n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3).

Interaction avec les inducteurs de la P-gp

Une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran est attendue en cas d'administration concomitante d'inducteurs de la P-gp ; ce type d'association doit donc être évité (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Patients souffrant du syndrome des antiphospholipides

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

Interactions avec des transporteurs

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

En l'absence de toute autre description spécifique, une surveillance clinique étroite (observation des signes de saignement ou d'anémie) s'impose lorsque le dabigatran est administré en concomitance avec de puissants inhibiteurs de la P-gp. Des diminutions de la posologie peuvent être nécessaires en cas d'association avec certains inhibiteurs de la P-gp (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1).

Tableau 7 : Interactions avec des transporteurs

<u>Inhibiteurs de la P-gp</u>	
<i>Utilisation concomitante contre-indiquée (voir rubrique 4.3)</i>	
Kétoconazole	Le kétoconazole a augmenté les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la C _{max} du dabigatran respectivement d'un facteur 2,38 et d'un facteur 2,35 après une dose orale unique de 400 mg, et respectivement d'un facteur 2,53 et d'un facteur 2,49 après l'administration de doses orales multiples de 400 mg de kétoconazole, une fois par jour.
Dronédarone	Lorsque le dabigatran étexilate et la dronédarone ont été administrés simultanément, les valeurs totales de l'ASC _{0-∞} et de la C _{max} du dabigatran ont augmenté environ d'un facteur 2,4 et d'un facteur 2,3 respectivement, après administration de doses multiples de dronédarone à 400 mg deux fois par jour, et environ d'un facteur 2,1 et d'un facteur 1,9 respectivement, après l'administration d'une dose unique de 400 mg.
Itraconazole, ciclosporine	Compte tenu des résultats <i>in vitro</i> , un effet similaire à celui obtenu avec le kétoconazole peut être attendu.

Glécaprévir/pibrentasvir	L'utilisation concomitante de dabigatran étexilate avec l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (inhibiteurs de la P-gp) s'est avérée augmenter l'exposition au dabigatran, et peut augmenter le risque de saignement.
<i>Utilisation concomitante non recommandée</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> , le niveau d'inhibition de la P-gp observé avec le tacrolimus a été similaire à celui observé avec l'itraconazole et la ciclosporine. Aucune étude clinique n'a été menée avec le dabigatran étexilate associé au tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées avec un autre substrat de la P-gp (évérolimus) suggèrent que l'inhibition de la P-gp par le tacrolimus est plus faible que celle observée avec des inhibiteurs puissants de la P-gp.
<i>Prudence à exercer en cas d'utilisation concomitante (voir rubriques 4.2 et 4.4)</i>	
Vérapamil	<p>Lorsque le dabigatran étexilate (150 mg) a été co-administré à du vérapamil par voie orale, la C_{max} et l'ASC du dabigatran ont été augmentées mais l'amplitude de cette modification diffère en fonction du moment de l'administration et de la formulation du vérapamil (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>La plus grande augmentation de l'exposition au dabigatran a été observée avec la première dose d'une formulation à libération immédiate de vérapamil administrée une heure avant la prise de dabigatran étexilate (augmentation de la C_{max} d'un facteur 2,8 environ et de l'ASC d'un facteur 2,5 environ). L'effet a progressivement diminué lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'un facteur 1,9 environ et de l'ASC d'un facteur 1,7 environ) ou lors de l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la C_{max} d'un facteur 1,6 environ et de l'ASC d'un facteur 1,5 environ).</p> <p>Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil était administré 2 heures après la prise de dabigatran étexilate (augmentation de la C_{max} d'un facteur 1,1 environ et de l'ASC d'un facteur 1,2 environ). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures.</p>
Amiodarone	Lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate et d'une dose unique de 600 mg d'amiodarone par voie orale, l'étendue et le taux de l'absorption de l'amiodarone et de son métabolite actif DEA sont restés principalement inchangés. L'ASC et la C_{max} du dabigatran ont respectivement augmenté d'un facteur 1,6 et 1,5 environ. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la possibilité d'une interaction persiste pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Quinidine	La quinidine a été administrée à la dose de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1 000 mg. Le dabigatran étexilate a été administré deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le 3 ^e jour avec ou sans quinidine. L'ASC _{T,ss} et la $C_{max,ss}$ du dabigatran étaient augmentées en moyenne respectivement d'un facteur 1,53 et 1,56 lors l'utilisation concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Clarithromycine	Lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que le dabigatran étexilate à des volontaires sains, une augmentation de l'ASC d'un facteur 1,19 environ et de la C_{max} d'un facteur 1,15 environ a été observée.

Ticagrélor	<p>Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran étexilate a été administrée simultanément avec une dose de charge de 180 mg de ticagrélor, l'ASC et la C_{max} du dabigatran ont augmenté respectivement d'un facteur 1,73 fois et 1,95. Après l'administration de doses multiples de ticagrélor de 90 mg deux fois par jour, l'exposition au dabigatran augmente respectivement d'un facteur 1,56 et d'un facteur 1,46 pour la C_{max} et l'ASC.</p> <p>Une administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrélor et de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre) augmente les valeurs d'ASC_{T,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran respectivement d'un facteur 1,49 et 1,65, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Lorsqu'une dose de charge de 180 mg de ticagrélor est administrée 2 heures après l'administration de 110 mg de dabigatran étexilate (à l'état d'équilibre), l'augmentation des valeurs d'ASC_{T,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran a été réduite à un facteur 1,27 et 1,23 respectivement, par rapport au dabigatran étexilate administré seul. Cette prise décalée est recommandée pour démarrer l'administration de ticagrélor avec une dose de charge.</p> <p>L'administration concomitante de 90mg de ticagrélor 2 fois par jour (dose d'entretien) et de 110 mg de dabigatran étexilate augmente les valeurs ajustées d'ASC_{T,ss} et de $C_{max,ss}$ du dabigatran de respectivement d'un facteur 1,26 fois et 1,29, par rapport au dabigatran étexilate administré seul.</p>
Posaconazole	<p>Le posaconazole inhibe également la P-gp dans une certaine mesure, mais cela n'a pas été étudié au cours d'essais cliniques.</p> <p>La prudence est de rigueur lorsque le dabigatran étexilate est administré de façon concomitante au posaconazole.</p>
<u>Inducteurs de la P-gp</u>	
<i>Utilisation concomitante devant être évitée</i>	
<p>p. ex. rifampicine, millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazépine ou phénytoïne</p>	<p>L'administration concomitante devrait entraîner une diminution des concentrations de dabigatran.</p> <p>Un pré-traitement par la rifampicine, inducteur puissant administré 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 supplémentaires.</p>
<u>Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir</u>	
<i>Utilisation concomitante non recommandée</i>	
<p>p. ex. ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase</p>	<p>Ils ont une incidence sur la P-gp (soit comme inhibiteur, soit comme inducteur). Ils n'ont pas été étudiés et ne sont par conséquent pas recommandés en traitement concomitant avec le dabigatran étexilate.</p>
<u>Substrat de la P-gp</u>	
Digoxine	<p>Dans une étude menée chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de dabigatran étexilate et de digoxine, aucun changement n'a été observé en termes d'exposition à la digoxine, ni aucune modification cliniquement significative</p>

	en termes d'exposition au dabigatran.
--	---------------------------------------

Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

Il n'existe aucune expérience ou seulement une expérience limitée avec les traitements suivants, susceptibles d'augmenter le risque hémorragique lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec le dabigatran étexilate : anticoagulants tels que les héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), thrombolytiques, antivitamines K, rivaroxaban ou autres anticoagulants oraux (voir rubrique 4.3) et antiagrégants plaquettaires, tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la ticlopidine, le prasugrel, le ticagrélor, le dextran et la sulfapyrazone (voir rubrique 4.4).

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

Tableau 8 : Interactions avec les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

AINS	Les AINS administrés pour une analgésie de courte durée n'ont pas été associés à une augmentation du risque hémorragique en cas d'administration avec le dabigatran étexilate. En administration chronique, les AINS ont augmenté le risque hémorragique d'environ 50 % pour le dabigatran étexilate et la warfarine dans un essai clinique de phase III qui comparait le dabigatran à la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez des patients atteints de fibrillation auriculaire (RE-LY).
Clopidogrel	Chez de jeunes hommes volontaires sains, l'administration concomitante de dabigatran étexilate et de clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire, par rapport au clopidogrel en monothérapie. De plus, les valeurs d'ASC _{T,ss} et de C _{max,ss} du dabigatran ainsi que les tests de la coagulation mesurant l'effet du dabigatran, ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurant l'effet du clopidogrel n'ont quasiment pas été modifiés entre le traitement combiné et les monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, les valeurs d'ASC _{T,ss} et de C _{max,ss} du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 % (voir rubrique 4.4).
AAS	L'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour peut augmenter le risque de saignement de tout type de 12 % à 18 % (avec 81 mg d'AAS) et de 12 % à 24 % (avec 325 mg d'AAS) (voir rubrique 4.4).
HBPM	L'utilisation concomitante d'HBPM, telle que l'énoxaparine, et de dabigatran étexilate n'a pas fait l'objet d'étude spécifique. Après l'administration sur 3 jours de 40 mg d'énoxaparine SC une fois par jour, l'exposition au dabigatran 24 heures après la dernière dose d'énoxaparine, était légèrement inférieure à celle observée après l'administration de dabigatran étexilate seul (dose unique de 220 mg). Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran étexilate associée à un pré-traitement par énoxaparine, par rapport à celle observée après un traitement par dabigatran étexilate seul. Cela serait dû à un effet rémanent du traitement par énoxaparine, et n'est pas considéré comme pertinent cliniquement. Le pré-traitement par énoxaparine n'a pas eu d'effet significatif sur d'autres tests d'anticoagulation liés au dabigatran.

Autres interactions

Tableau 9 : Autres interactions

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN)

ISRS, ISRN	Les ISRS et les ISRN ont augmenté le risque de saignement dans tous les groupes de traitement d'une étude clinique de phase III comparant le dabigatran à la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (RE-LY).
<u>Substances influençant le pH gastrique</u>	
Pantoprazole	Une diminution d'environ 30 % de l'ASC du dabigatran étexilate a été observée après administration concomitante de dabigatran 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 sans que cela ne se traduise par une diminution de l'efficacité du dabigatran étexilate.
Ranitidine	Aucun effet cliniquement significatif sur l'ampleur 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 toute grossesse au cours d'un traitement par Dabigatran Etexilate EG.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du Dabigatran Etexilate EG 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 pour l'être humain n'est pas connu.

Le Dabigatran Etexilate EG ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet du Dabigatran Etexilate EG chez le nourrisson allaité. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec dabigatran.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain.

Dans des études menées 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 (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois plus élevé que celui observé chez les patients).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Lors d'essais contrôlés avec comparateur actif dans la prévention des ETEV, 6 684 patients ont reçu 150 mg ou 220 mg/jour de dabigatran étexilate.

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

Bien que de fréquence rare dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire au décès.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 10 présente les effets indésirables classés par classe de systèmes d'organes (CSO) et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 10 : Effets indésirables

CSO/terme préférentiel	Fréquence
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Diminution de l'hémoglobine	Fréquent
Anémie	Peu fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Thrombopénie	Rare
Neutropénie	Fréquence indéterminée
Agranulocytose	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare
Angio-œdème	Rare
Urticaire	Rare
Éruption cutanée	Rare

Prurit	Rare
Bronchospasme	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Rare
Affections vasculaires	
Hématome	Peu fréquent
Hémorragie de la plaie	Peu fréquent
Hémorragie	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Épistaxis	Peu fréquent
Hémoptysie	Rare
Affections gastro-intestinales	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent
Diarrhée	Peu fréquent
Nausées	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'œsophage	Rare
Gastro-œsophagite	Rare
Reflux gastro-œsophagien	Rare
Douleurs abdominales	Rare
Dyspepsie	Rare
Dysphagie	Rare
Affections hépatobiliaires	
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquent
Augmentation de l'alanine-aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie cutanée	Peu fréquent
Alopécie	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Hémarthrose	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Hémorragie du tractus urogénital, incluant l'hématurie	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Hémorragie au site d'injection	Rare
Hémorragie au site d'un cathéter	Rare

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

Description de certains effets indésirables

Réactions hémorragiques

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

Des complications hémorragiques connues, telles qu'un syndrome de compression des loges, une insuffisance rénale aiguë à la suite d'une hypoperfusion et une néphropathie liée aux anticoagulants chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants, ont été rapportées avec le dabigatran étexilate. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Il existe un agent de réversion spécifique du dabigatran, l'idarucizumab, disponible en cas de saignement incontrôlable (voir rubrique 4.9).

Le tableau 11 donne, en fonction de la dose, le nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables hémorragiques au cours de la période de traitement, lors des deux essais cliniques pivots menés dans l'indication de prévention primaire des ETEV après une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou.

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

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

Hémorragies majeures	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Hémorragies de tout type	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocytose et neutropénie

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

Population pédiatrique

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

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 12 présente les effets indésirables identifiés lors des études portant sur le traitement des ETEV et sur la prévention des récurrences d'EVEV chez des patients pédiatriques. Ils sont classés par classe de systèmes d'organes (CSO) et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 12 : Effets indésirables

	Fréquence
CSO/terme préférentiel	Traitement des ETEV et prévention des récurrences d'EVEV chez les patients pédiatriques
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Anémie	Fréquent
Diminution de l'hémoglobine	Peu fréquent
Thrombopénie	Fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Neutropénie	Peu fréquent
Agranulocytose	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Éruption cutanée	Fréquent
Prurit	Peu fréquent

Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
Angio-œdème	Fréquence indéterminée
Urticaire	Fréquent
Bronchospasme	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hématome	Fréquent
Hémorragie	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Épistaxis	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent
Douleurs abdominales	Peu fréquent
Diarrhée	Fréquent
Dyspepsie	Fréquent
Nausées	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 du tissu conjonctif	
Hémarthrose	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Hémorragie du tractus urogénital, 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
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
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. Globalement, 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 au décès, indépendamment de la localisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance
–site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou adresse mail : ADR@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

L'administration de doses de dabigatran éxétilate supérieures à celles recommandées expose le patient à une augmentation du risque hémorragique.

En cas de suspicion de surdosage, des tests de coagulation peuvent permettre de déterminer le risque hémorragique (voir rubriques 4.4 et 5.1). De même qu'en cas de mesures additionnelles, comme 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 éxétilate. 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 éxétilate doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. En fonction de la situation clinique, un traitement symptomatique approprié, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin, devra être instauré selon l'avis du médecin.

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 après l'utilisation de ces concentrés de facteurs de coagulation. La prudence est de mise lors de l'interprétation de ces tests. Une attention particulière doit également être portée lors de l'administration de concentrés plaquettaires en cas de thrombopénie existante, ou si des antiagrégants plaquettaires de longue durée d'action ont été administrés. Tous les traitements symptomatiques doivent être administrés selon l'avis du médecin.

Selon les disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le dabigatran éxexilate est une petite molécule sous forme de promédicament, qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran éxexilate 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 dans le plasma.

Étant donné que la thrombine (sérine protéase) permet la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot. Le dabigatran inhibe la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Effets pharmacodynamiques

L'efficacité antithrombotique et l'activité anticoagulante du dabigatran après injection intraveineuse et celles du dabigatran éxexilate après administration orale ont été démontrées dans divers modèles animaux de thrombose, dans des études *in vivo* et *ex vivo* chez l'animal.

Les études de phase II ont montré une corrélation claire entre la concentration plasmatique du dabigatran et l'intensité de l'effet anticoagulant. Le dabigatran prolonge le temps de thrombine (TT), le temps d'écarine (ECT) et le temps de céphaline activée (TCA).

Le test quantitatif du temps de thrombine (TT) dilué calibré fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran, qui peut être comparée à la concentration attendue. Quand le TT dilué calibré donne un résultat de concentration plasmatique de dabigatran égal ou inférieur à la limite de quantification, la réalisation d'un test de coagulation additionnel, tel que le TT, l'ECT ou le TCA, doit être envisagée.

L'ECT fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine.

Le TCA est un test disponible dans tous les laboratoires d'analyses médicales. Il permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier

avec précision l'effet anticoagulant, en particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Bien que des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence, un tel résultat indique que le patient est anticoagulé.

D'une façon générale, on peut considérer que ces mesures de l'activité anticoagulante peuvent refléter les taux de dabigatran et fournissent des recommandations pour l'évaluation du risque de saignement. En effet, une concentration résiduelle de dabigatran ou un test de coagulation comme le TCA mesuré, à l'état résiduel (pour les seuils du TCA voir la rubrique 4.4, tableau 4), supérieurs au 90^e percentile sont considérés comme étant associés à un risque hémorragique accru.

Prévention primaire des ETEV en chirurgie orthopédique

À l'état d'équilibre (c'est-à-dire après 3 jours de traitement), la moyenne géométrique de la concentration plasmatique de dabigatran au pic, mesurée environ 2 heures après l'administration de 220 mg de dabigatran étexilate, était de 70,8 ng/ml, dans une fourchette de 35,2-162 ng/ml (25^e-75^e percentile). La moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle d'administration (soit 24 heures après une dose de 220 mg de dabigatran) était en moyenne de 22,0 ng/ml, dans une fourchette de 13,0-35,7 ng/ml (25^e-75^e percentile).

Dans une étude conduite exclusivement chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 ml/min), traités par dabigatran étexilate à la dose de 150 mg une fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle d'administration, était en moyenne de 47,5 ng/ml, dans une fourchette de 29,6-72,2 ng/ml (25^e-75^e percentile).

Chez les patients traités par le dabigatran étexilate à la dose de 220 mg une fois par jour pour la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou :

- le 90^e percentile de la concentration plasmatique du dabigatran, mesurée à l'état résiduel (20-28 heures après la prise de la dernière dose), était de 67 ng/ml (voir rubriques 4.4 et 4.9),
- le 90^e percentile de la mesure du TCA à l'état résiduel (20-28 heures après la prise de la dernière dose) était de 51 secondes, ce qui correspondrait à 1,3 fois la limite supérieure à la normale.

L'ECT n'a pas été mesuré chez les patients traités par le dabigatran étexilate à la dose de 220 mg une fois par jour pour la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Efficacité et sécurité cliniques

Origine ethnique

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

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

Lors de deux grands essais randomisés de confirmation de doses, en double aveugle et en groupes parallèles, les patients ayant fait l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée (un essai dans la prothèse totale de genou et l'autre dans la prothèse totale de hanche), ont reçu 75 ou 110 mg de dabigatran étexilate 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis 150 ou 220 mg une fois par jour les jours suivants une fois l'hémostase bien contrôlée, ou de l'énoxaparine 40 mg la veille de l'intervention chirurgicale, puis quotidiennement.

La durée du traitement a été de 6 à 10 jours dans l'essai RE-MODEL (prothèse totale de genou) et de 28 à 35 jours dans l'essai RE-NOVATE (prothèse totale de hanche). Au total, 2 076 patients (genou) et 3 494 patients (hanche) ont été traités.

Le critère principal pour les deux études était un critère composite associant l'incidence des ETEV totaux (incluant embolies pulmonaires [EP], thromboses veineuses profondes [TVP] proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès toutes causes. Le critère composite associant l'incidence des ETEV majeurs (dont EP et TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès liés à un ETEV constituait un critère secondaire considéré comme cliniquement plus pertinent.

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

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

L'efficacité et la sécurité n'ont pas différé en fonction du sexe des patients lors des études cliniques de phase III.

Parmi les patients inclus dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE (5 539 patients traités), 51 % présentaient une hypertension, 9 % un diabète, 9 % une coronaropathie et 20 % avaient des antécédents d'insuffisance veineuse. Aucune de ces pathologies n'a modifié les effets du dabigatran sur la prévention des ETEV ou les taux de saignement.

Les résultats du critère ETEV majeurs/décès liés aux ETEV ont été homogènes par rapport à ceux du critère principal et sont présentés dans le tableau 13.

Le tableau 14 présente les résultats du critère principal ETEV totaux et décès toutes causes. Le tableau 15 expose les résultats des événements hémorragiques majeurs validés.

Tableau 13 : Analyse des ETEV majeurs et décès liés aux ETEV au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique

Étude	Dabigatran éxétilate 220 mg	Dabigatran éxétilate 150 mg	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
N	909	888	917
Incidence (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,78	1,09	
IC à 95%	0,48 ; 1,27	0,70 ; 1,70	
RE-MODEL (genou)			
N	506	527	511
Incidence (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risque relatif par rapport à	0,73	1,08	

l'énoxaparine			
IC à 95%	0,36 ; 1,47	0,58 ; 2,01	

Tableau 14 : Analyse des ETEV totaux et décès toutes causes au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique.

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

Tableau 15 : Événements hémorragiques majeurs en fonction des traitements lors de chacune des études RE-MODEL et RE-NOVATE

Étude	Dabigatran éxilate 220 mg	Dabigatran éxilate 150 mg	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités, N	1.146	1.163	1.154
Nombre d'EHM, N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (genou)			
Patients traités, N	679	703	694
Nombre d'EHM, N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Essais cliniques dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques

Un essai de phase II a étudié le dabigatran éxilate 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), ainsi que chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique datant de plus de trois mois. Un nombre plus important d'événements thromboemboliques (principalement des AVC et des thromboses symptomatiques ou asymptomatiques de prothèse valvulaire) et d'événements hémorragiques ont été observés avec le dabigatran éxilate, par rapport à la warfarine. Chez les patients en début de période post-opératoire, 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

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

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant le dabigatran éxexilate dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de prévention primaires des ETEV chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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

L'objectif de l'étude DIVERSITY était de démontrer l'efficacité et la sécurité du dabigatran éxexilate, en comparaison au traitement de référence, dans le traitement des ETEV chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité randomisée, en ouvert, avec groupes parallèles. Les patients inclus ont été randomisés selon un rapport 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 patient randomisé n'a pas été traité). Cent soixante-huit (168) patients étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, 64 patients étaient âgés de 2 à moins de 12 ans et 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 au 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 termes d'effet thérapeutique dans les sous-groupes d'âge, de sexe, de région et de présence de certains facteurs de risque. Pour les 3 strates d'âge, les proportions de patients ayant satisfait au critère d'efficacité principal dans les groupes dabigatran éxexilate et traitement de référence étaient respectivement de 13/22 (59,1 %) et 7/13 (53,8 %) chez les patients âgés de < 2 ans, de 21/43 (48,8 %) et 12/21 (57,1 %) chez les patients âgés de 2 à < 12 ans, et de 47/112 (42,0 %) et 19/56 (33,9 %) chez les patients âgés de 12 à < 18 ans.

Des événements hémorragiques majeurs confirmés ont été signalés chez 4 patients (2,3 %) du groupe dabigatran éxexilate et chez 2 patients (2,2 %) du groupe traitement de référence. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes 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 cohortes prospective de sécurité de phase III multicentrique, en ouvert, à bras unique (étude 1160.108) a été menée pour évaluer la sécurité du dabigatran éxexilate dans la prévention des récurrences d'ETEV chez des patients pédiatriques âgés de 0 à 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 (d'une durée de 3 mois au minimum) ou après la fin de l'étude DIVERSITY ont pu être inclus dans l'étude.

Les patients éligibles ont reçu une formulation de dabigatran étexilate adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution buvable) à des doses ajustées en fonction de leur âge et de leur poids jusqu'à la disparition du facteur de risque clinique ou pendant 12 mois au maximum. Les critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la récurrence de l'ETEV, les événements hémorragiques majeurs et mineurs, et la mortalité (générale et liée à des événements thrombotiques ou thromboemboliques) à 6 et 12 mois. Les événements constituant des critères d'évaluation étaient confirmés en aveugle par un comité de validation indépendant.

Au total, 214 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 162 patients 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 (de 0 à moins de 2 ans). Pendant la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont présenté une récurrence d'ETEV confirmée par le comité de validation dans les 12 mois suivant le début du traitement.

Des événements hémorragiques confirmés par le comité de validation ont été observés chez 48 patients (22,5 %) au cours des 12 premiers mois de la période de traitement. La majorité des événements hémorragiques étaient mineurs. Trois patients (1,4 %) ont présenté un événement hémorragique majeur confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement. Trois patients (1,4 %) ont présenté un saignement non majeur cliniquement pertinent confirmé par le comité de validation au cours des 12 premiers mois de traitement.

Aucun décès n'est survenu pendant la période de traitement. Pendant les 12 premiers mois de la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont développé un syndrome post-thrombotique (SPT) ou ont présenté une aggravation de SPT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le dabigatran étexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage du promédicament, le dabigatran étexilate, en son principe actif, le 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 étexilate.

Après administration orale de dabigatran étexilate à des volontaires sains, le profil pharmacocinétique plasmatique du dabigatran se caractérise par une augmentation rapide de la concentration plasmatique, avec une C_{max} atteinte 0,5 à 2,0 heures après la prise.

Absorption

Une étude évaluant l'absorption post-opératoire du dabigatran étexilate 1 à 3 heures après l'intervention chirurgicale a montré une absorption relativement lente par rapport à celle observée chez des volontaires sains, avec un profil régulier des concentrations plasmatiques en fonction du temps, sans pic élevé de concentrations plasmatiques. En période post-opératoire, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 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, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 2 heures après la prise.

La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran étexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales.

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

La biodisponibilité orale peut être augmentée de 75 % après une dose unique et de 37 % à l'état d'équilibre lorsque l'on ouvre l'enveloppe en hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) de la gélule pour administrer le dabigatran éxexilate sous forme de granulés au lieu de la gélule entière. Ainsi, les gélules HPMC doivent toujours être intactes lors de l'administration au patient afin d'éviter une biodisponibilité involontairement accrue du dabigatran éxexilate (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines est faible (34-35 %) et indépendante de la concentration. Le volume de distribution du dabigatran est de 60-70 litres, ce qui excède le volume total de l'eau corporelle, indiquant une distribution tissulaire modérée du dabigatran.

Biotransformation

Le métabolisme et l'excrétion du dabigatran ont été étudiés après l'administration d'une dose intraveineuse unique de dabigatran radiomarqué chez des sujets sains de sexe masculin. Après administration d'une dose intraveineuse, la radioactivité provenant du dabigatran a été principalement éliminée par voie urinaire (85 %). L'excrétion fécale a représenté 6 % de la dose administrée. La récupération de la radioactivité totale au cours des 168 heures suivant l'injection a été de 88 à 94 %.

Le dabigatran est sujet à une conjugaison formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères de position (1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide), chacun représentant moins de 10 % de la quantité totale de dabigatran dans le plasma. Des traces d'autres métabolites ont été uniquement détectables par des méthodes analytiques hautement sensibles. Le dabigatran est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée, à un taux d'environ 100 ml/min, correspondant au débit de filtration glomérulaire.

Élimination

Les concentrations plasmatiques du dabigatran ont diminué de façon biexponentielle, avec une demi-vie terminale moyenne de 11 heures chez des sujets âgés sains. Après administration de doses multiples, une demi-vie terminale d'environ 12 à 14 heures a été observée. La demi-vie est indépendante de la dose. Comme le montre le tableau 16, la demi-vie est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans des études de phase I, l'exposition (ASC) au dabigatran après administration orale de dabigatran 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 (ASC) au dabigatran a été environ 6 fois plus élevée et la demi-vie

environ 2 fois plus longue que dans une population de sujets sans insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Tableau 16 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée

Débit de filtration glomérulaire (ClCr) [ml/min]	Moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique en % ; intervalle) de la demi-vie [h]
≥ 80	13,4 (25,7 % ; 11,0-21,6)

≥ 50-< 80	15,3 (42,7 % ; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 % ; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3 % ; 21,6-35,0)

En outre, l'exposition au dabigatran (à l'état résiduel et au pic de concentration) a été évaluée au cours d'une étude pharmacocinétique prospective, ouverte, randomisée, chez des patients atteints de FANV présentant une insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine [ClCr] de 15-30 ml/min) et recevant 75 mg de dabigatran étexilate deux fois par jour. Ce schéma posologique a entraîné une moyenne géométrique de la concentration résiduelle de 155 ng/ml (CV géométrique de 76,9 %), mesurée immédiatement avant l'administration de la dose

suivante, et une moyenne géométrique de la concentration au pic de 202 ng/ml (CV géométrique de 70,6 %), mesurée deux heures après l'administration de la dernière dose.

L'élimination du dabigatran par hémodialyse a été évaluée chez 7 patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sans fibrillation auriculaire. La dialyse a été réalisée avec un débit de dialysat de 700 ml/min, pendant une durée de 4 heures, et un débit sanguin soit de 200 ml/min, soit de 350-390 ml/min. Elle a permis l'élimination de 50 % à 60 % des concentrations de dabigatran, respectivement. La quantité de substance éliminée par dialyse est proportionnelle au débit sanguin jusqu'à un débit sanguin de 300 ml/min. L'activité anticoagulante du dabigatran a diminué avec la diminution des concentrations plasmatiques, et le rapport PK/PD n'a pas été affecté par la procédure.

Patients âgés

Des études pharmacocinétiques de phase I spécifiques menées chez des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60 % de l'ASC et de plus de 25 % de la C_{max} , comparativement à des sujets jeunes. L'effet de l'âge sur l'exposition au dabigatran a été confirmé dans l'étude RE-LY mettant en évidence une concentration résiduelle supérieure d'environ 31 % chez les sujets ≥ 75 ans et une concentration résiduelle inférieure de 22 % environ chez les sujets < 65 ans, par rapport aux sujets âgés 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 entre ≥ 50 kg et < 100 kg et aucune différence évidente n'a été détectée chez ces derniers (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données cliniques sont limitées chez les patients adultes pesant < 50 kg.

Sexe

Dans les études sur la prévention primaire des ETEV, l'exposition à la substance active était supérieure d'environ 40 à 50 % chez les femmes ; aucune adaptation de la dose n'est recommandée.

Origine ethnique

D'après les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du dabigatran, aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois.

Population pédiatrique

L'administration orale de dabigatran 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'ETEVE 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* réalisées chez des volontaires sains, qui n'ont montré aucune interaction entre le dabigatran et l'atorvastatine (CYP3A4), la digoxine (interaction liée au transporteur P-gp) et le diclofénac (CYP2C9).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Un effet sur la fertilité, se traduisant par une diminution des implantations et une augmentation des pertes pré-implantatoires, a été observé chez les femelles exposées à 70 mg/kg (soit 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, qui est la fraction active du dabigatran éxilate mésylate, est persistant dans l'environnement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Acide tartarique

Acacia
Hyromellose 2910
Dimeticone 350
Talc
Hydroxypropylcellulose

Enveloppe de la gélule
Carraghénane
Chlorure de potassium
Dioxyde de titane (E171)
Hyromellose 2910

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à plus de 30°C.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters de doses unitaires perforés en aluminium/OPA-ALU-PVC de 10 x 1 gélules dures.
Chaque carton contient 10, 30 ou 60 gélules dures.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions suivantes doivent être suivies lors de l'extraction des gélules Dabigatran Etexilate EG de la plaquette thermoformée :

- Un blister individuel doit être détaché de la carte blister le long de la ligne perforée.
- La feuille de protection doit être décollée et la gélule peut être retirée.
- Les capsules dures ne doivent pas être poussées à travers la feuille du blister.
- La feuille du blister ne doit être décollée que lorsqu'une capsule dure est nécessaire.

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

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

BE662507

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

25/04/024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2024