

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **PRADAXA**<sup>®</sup>

Capsules de dabigatran etexilate

Capsules de dabigatran etexilate à 75 mg, 110 mg et 150 mg (sous forme de mésilate de dabigatran etexilate)

Anticoagulant

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée  
5180 South Service Road  
Burlington, ON L7L 5H4

**Date de révision :**  
23 mars 2020

BICL 0266-22 et 23

**N° de contrôle : 234514**

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	35
SURDOSAGE.....	41
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	43
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	49
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	49
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	50
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>52</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	52
ÉTUDES CLINIQUES .....	54
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	75
TOXICOLOGIE .....	76
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS.....</b>	<b>78</b>

# PrPRADAXA®

Capsules de dabigatran etexilate

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à 75 mg, 110 mg et 150 mg	Acacia, acide tartrique, carmin d'indigo, carraghénane, chlorure de potassium, diméticone, dioxyde de titane, hydroxyde de potassium, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir, 1,2-propylèneglycol, shellac, talc.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PRADAXA (dabigatran etexilate) est indiqué pour :

- la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou élective;
- le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire;
- la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire pouvant recevoir une anticoagulothérapie.

**Personnes âgées (>65 ans) :** Une augmentation de l'exposition au dabigatran a été démontrée chez la plupart des sujets plus âgés. Cette augmentation est habituellement associée à la diminution de la fonction rénale due au vieillissement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Rénal](#), et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Atteinte rénale](#)).

**Enfants (<18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de PRADAXA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, PRADAXA n'est pas indiqué chez cette population de patients.

### CONTRE-INDICATIONS

PRADAXA est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une atteinte rénale grave (ClCr-e <30 mL/min);
- Patients présentant des manifestations hémorragiques, un saignement actif significatif sur le plan clinique, y compris une hémorragie gastro-intestinale, une diathèse hémorragique ou une altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase;
- Patients présentant des lésions associées à un risque de saignement significatif sur le plan clinique, telles qu'un infarctus cérébral étendu (hémorragique ou ischémique) au cours des 6 derniers mois, un ulcère gastrique en évolution avec saignement récent;
- Association avec des inhibiteurs **puissants** de la P-glycoprotéine (P-gp) tels que le kétoconazole pris par voie orale ou le glécaprévir/pibrentasvir par voie orale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Inhibiteurs de la P-gp](#), et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));
- Association avec tout autre anticoagulant, dont :
  - héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel perméable ou durant une ablation par cathéter pour la fibrillation auriculaire;
  - héparines de faible poids moléculaire (HFPM), comme l'énoxaparine et la daltéparine;
  - dérivés de l'héparine, comme le fondaparinux;
  - agents antithrombiniques, comme la bivalirudine; et
  - anticoagulants oraux, comme la warfarine, le rivaroxaban, l'apixaban, sauf lorsque le traitement par PRADAXA remplace ces médicaments ou est remplacé par ces médicaments;
- Patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant une anticoagulothérapie en raison de valvulopathie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Patients atteints de valvulopathie](#));
- Patients présentant une hypersensibilité connue au dabigatran, au dabigatran etexilate ou à tout autre ingrédient contenu dans la préparation du produit ou composant du contenant. Pour la liste complète, consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- Femmes qui allaitent (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Femmes qui allaitent](#)).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**L'ARRÊT PRÉMATURÉ DE TOUT ANTICOAGULANT ORAL, Y COMPRIS PRADAXA, AUGMENTE LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES.**

**Afin de réduire ce risque, il faut considérer l'utilisation d'un autre anticoagulant si le traitement par PRADAXA est interrompu pour une raison autre qu'une hémorragie pathologique ou la fin d'un traitement.**

## **Saignement**

Comme c'est le cas avec tous les anticoagulants, PRADAXA (dabigatran etexilate) doit être utilisé avec prudence lorsqu'il existe un risque accru de saignement. La possibilité d'une hémorragie doit être envisagée à l'évaluation de l'état de tout patient recevant une anticoagulothérapie. Un saignement peut survenir n'importe où dans l'organisme durant le traitement par PRADAXA. Une chute inexplicée de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou de la tension artérielle doit faire rechercher l'origine d'une hémorragie.

PRADAXA ne doit pas être prescrit aux patients présentant un risque élevé connu de saignement (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

**En cas de saignement grave, le traitement par PRADAXA doit être interrompu et l'origine du saignement rapidement recherchée.**

Dans le cas d'un saignement menaçant la vie ou non maîtrisé nécessitant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran, on peut utiliser l'agent de neutralisation spécifique PRAXBIND (idarucizumab) (voir [Chirurgie/Interventions](#), ci-dessous, et [SURDOSAGE](#)).

Une surveillance clinique étroite est recommandée durant la période de traitement (visant à détecter tout signe de saignement ou d'anémie, à rechercher le sang occulte dans les selles ou à exclure la présence d'une baisse significative du taux d'hémoglobine), surtout en présence de facteurs augmentant le risque de saignement (voir le [Tableau 1](#) ci-dessous, et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions médicament-médicament](#), [Tableau 14](#)).

**Tableau 1 : Facteurs qui font augmenter le risque d'hémorragie identifiés dans les études cliniques**

Facteurs qui augmentent les concentrations plasmatiques du dabigatran	Atteinte rénale modérée (ClCr-e 30-50 mL/min)
	Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-glycoprotéine, y compris le dronédarone, l'amiodarone, la quinidine et le vérapamil
Interactions pharmacodynamiques	AINS (diclofénac)
	Antiplaquettaires, y compris l'AAS, le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélol
	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)
	Agents thrombolytiques
Maladies / interventions associées à des risques particuliers d'hémorragie	Troubles de la coagulation congénitaux ou acquis
	Thrombocytopénie ou dysfonction plaquettaire
	Ulcère gastro-intestinal en évolution
	Saignement gastro-intestinal récent
	Biopsie ou traumatisme majeur récent

	Hémorragie intracrânienne récente
	Chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophthalmique
	Endocardite bactérienne
Autres	Âge $\geq$ 75 ans

La mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile pour éviter l'exposition élevée excessive au dabigatran en présence de facteurs de risque additionnels (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Antiplaquettaires :

*Prasugrel et ticagrélol* : L'utilisation des inhibiteurs du récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP) prasugrel et ticagrélol avec PRADAXA n'a pas fait l'objet d'études pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) et n'est donc pas recommandée comme traitement concomitant. Il faut noter que l'utilisation concomitante du ticagrélol augmente l'exposition au dabigatran (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 14, Ticagrélol](#)).

*AINS, AAS ou clopidogrel* : L'utilisation concomitante de l'AAS ou d'autres antiplaquettaires, tels que le clopidogrel, en cas de besoin clinique de prévenir l'infarctus du myocarde, doit se faire avec prudence. Une surveillance clinique étroite est recommandée.

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire participant à l'étude RE-LY, l'utilisation concomitante d'AAS ou de clopidogrel et de PRADAXA a presque doublé le risque d'hémorragie majeure, et ce, peu importe la dose de PRADAXA utilisée. Toutefois, il y avait peu d'amélioration de l'AVC et des embolies systémiques. Une augmentation semblable du risque d'hémorragie majeure a été notée à l'utilisation concomitante avec l'agent de comparaison à l'étude, soit la warfarine. L'utilisation concomitante de PRADAXA et d'un agent antithrombotique n'est pas recommandée pour la prévention des AVC thromboemboliques cardiogéniques chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire.

Inhibiteurs de la P-gp : L'utilisation concomitante de PRADAXA et d'inhibiteurs puissants de la P-gp, p. ex., le kétoconazole par voie orale ou le glécaprévir/pibrentasvir par voie orale, est contre-indiquée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

PRADAXA ne doit pas être utilisé avec du dronédarone (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 14](#)).

Agents thrombolytiques : Étant donné l'expérience très limitée avec l'utilisation concomitante d'agents thrombolytiques et PRADAXA, une évaluation minutieuse des risques par rapport aux bienfaits s'impose avant d'utiliser des agents thrombolytiques en raison de l'augmentation possible du risque d'hémorragie majeure. Les agents thrombolytiques utilisés pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde ou de l'AVC ischémique aigu en association avec PRADAXA peuvent être considérés, à condition d'avoir confirmé que le temps de thrombine, le temps de coagulation sous écarine ou le temps de céphaline activée n'ont pas dépassé la limite supérieure de la normale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

### Patients présentant une fibrillation auriculaire et une autre maladie cardiovasculaire :

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et d'une autre maladie cardiovasculaire nécessitant un traitement antiplaquettaire simple ou double, on doit évaluer avec soin les risques possibles par rapport aux bienfaits possibles avant d'utiliser ce traitement en association avec PRADAXA.

Dans le cas spécifique de l'utilisation concomitante d'agents antiplaquetitaires par voie orale, tels que l'AAS, le clopidogrel ou les AINS, ou d'inhibiteurs de la P-gp chez des patients âgés de 75 ans et plus, le risque d'hémorragie majeure, y compris l'hémorragie gastro-intestinale, augmente de près du double.

## **Cardiovasculaire**

### ***Infarctus aigu du myocarde (IAM)***

On doit considérer l'interruption du traitement par PRADAXA en cas d'infarctus aigu du myocarde lorsque le traitement de l'infarctus du myocarde nécessite des procédures effractives telles qu'une revascularisation coronaire percutanée ou un pontage aorto-coronarien. Si un traitement thrombolytique est instauré, l'interruption du traitement par PRADAXA doit également être considérée étant donné que le risque de saignement peut augmenter. Les victimes d'un infarctus aigu du myocarde doivent être traitées conformément aux lignes directrices cliniques en vigueur. Dans le cas d'un infarctus aigu du myocarde, le traitement par PRADAXA peut être repris pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique une fois la revascularisation terminée.

### ***Cardioversion***

Les patients subissant une cardioversion peuvent continuer à prendre PRADAXA (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Populations particulières](#), [Cardioversion](#)).

### ***Ablation par cathéter pour fibrillation auriculaire***

Une ablation par cathéter peut être effectuée chez les patients recevant un traitement par PRADAXA à raison de 150 mg deux fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par PRADAXA.

### ***Intervention coronarienne percutanée (ICP) avec endoprothèse***

Les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire subissant une ICP avec pose d'endoprothèse peuvent être traités par PRADAXA en association avec des antiplaquetitaires une fois que l'hémostase est établie.

### ***Patients atteints de valvulopathie***

L'innocuité et l'efficacité de PRADAXA n'ont pas été évaluées chez des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ou chez ceux atteints de maladies cardiaques rhumatismales significatives sur le plan hémodynamique, particulièrement d'une sténose mitrale avec ou sans fibrillation auriculaire. Des rapports occasionnels de thromboembolie survenue chez des patients porteurs de valvules cardiaques mécaniques

ont été reçus. Par conséquent, l'utilisation de PRADAXA n'est pas recommandée dans ce contexte.

Une étude de Phase II a examiné les effets du dabigatran etexilate et de la warfarine chez un total de 252 patients chez qui on a posé une prothèse valvulaire mécanique lors d'une intervention chirurgicale récente (durant leur séjour à l'hôpital à cet effet) et chez les patients ayant reçu une prothèse valvulaire mécanique plus de trois mois auparavant. Un nombre plus élevé d'événements thromboemboliques (principalement des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des thromboses symptomatiques de prothèse valvulaire cardiaque) et d'événements hémorragiques a été observé avec le dabigatran etexilate comparativement à la warfarine (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il faut toutefois noter que dans l'étude pivot de Phase III RE-LY sur la fibrillation auriculaire, environ 22 % des patients présentaient une autre valvulopathie, y compris sténose aortique, régurgitation aortique et/ou régurgitation mitrale. Environ 17 % des patients présentaient une régurgitation mitrale.

#### ***Patients présentant le syndrome des antiphospholipides***

L'utilisation d'anticoagulants à action directe par voie orale, y compris le dabigatran etexilate, n'est pas recommandée chez les patients présentant des antécédents de thrombose qui ont reçu un diagnostic de syndrome des antiphospholipides. Plus précisément, chez les patients à triple résultat positif (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anti-cardiolipine et les anticorps anti- $\beta$  2-glycoprotéine-I), le traitement par anticoagulant à action directe par voie orale pourrait être associé à des taux accrus d'événements thrombotiques récurrents comparativement au traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK).

#### **Hépatique**

Il n'existe aucune donnée sur les patients présentant une atteinte hépatique grave (Child-Pugh C), une hépatopathie aiguë ou un taux d'enzymes hépatiques  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la normale (LSN). Par conséquent, l'utilisation de PRADAXA n'est pas recommandée chez ces patients.

#### **Pulmonaire**

#### **Embolie pulmonaire aiguë chez des patients instables sur le plan hémodynamique ou chez des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire**

L'innocuité et l'efficacité de PRADAXA n'ont pas été établies pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'embolie pulmonaire instables sur le plan hémodynamique ou qui peuvent avoir besoin d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire. Chez ces patients, l'anticoagulothérapie initiale doit exclure l'utilisation de PRADAXA (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### **Autres chirurgie/interventions**



Comme c'est le cas avec tout anticoagulant, les patients recevant PRADAXA et devant subir une chirurgie ou une intervention effractive sont exposés à un risque accru de saignement. Dans ces circonstances, l'interruption temporaire de PRADAXA peut être requise (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Cardioversion](#) et [Ablation par cathéter pour fibrillation auriculaire](#)).

Dans le cas d'une chirurgie urgente ou d'une intervention d'urgence nécessitant la neutralisation rapide de l'anticoagulation, on peut utiliser l'agent de neutralisation spécifique PRAXBIND (idarucizumab).

***Phase préopératoire***

Chirurgie/Intervention élective : La prise de PRADAXA doit être interrompue au moins 24 heures avant l'intervention dans la mesure du possible, selon l'opinion clinique du médecin.

Chez les patients présentant un risque plus élevé de saignement (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) ou subissant une chirurgie majeure pouvant nécessiter une hémostase complète : Envisager l'interruption du traitement par PRADAXA 2 à 4 jours avant la chirurgie.

Patients présentant une insuffisance rénale : La clairance du dabigatran chez les patients souffrant d'insuffisance rénale peut être plus longue (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Atteinte rénale](#)). Cet aspect doit être pris en considération avant toute intervention (voir le [Tableau 2](#) ci-dessous).

**Tableau 2 : Règles relatives à l'interruption du médicament avant une intervention effractive ou chirurgicale**

Fonction rénale (ClCr-e en mL/min)	Demi-vie estimée (heures)	Cesser le dabigatran avant une chirurgie élective	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥80	~13*	2 jours avant	24 heures avant
≥50 mais <80	~15*	2 à 3 jours avant	1 à 2 jours avant
≥30-<50	~18*	4 jours avant	2 à 3 jours avant (>48 heures)

\*pour plus de détails, voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacocinétique, Tableau 20

Patients présentant une insuffisance rénale aiguë : PRADAXA est contre-indiqué chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal grave (ClCr-e <30 mL/min) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Si une insuffisance rénale aiguë survient avant qu'une chirurgie soit nécessaire, l'utilisation de PRADAXA doit généralement être interrompue au moins 5 jours avant toute chirurgie majeure.

En cas d'intervention d'urgence : Si une intervention d'urgence est nécessaire,

l'utilisation de PRADAXA doit être interrompue temporairement en raison du risque accru de saignement. Si possible, la chirurgie urgente ou l'intervention d'urgence doit être retardée d'au moins 12 heures après la prise de la dernière dose de PRADAXA, et le risque de saignement doit être soupesé par rapport à la nature urgente de l'intervention nécessaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

#### ***Anesthésie rachidienne/péridurale péri-opératoire, ponction lombaire***

Des interventions comme une anesthésie rachidienne peuvent nécessiter une fonction hémostatique intégrale.

Chez les patients traités par PRADAXA pour la prévention de la TEV après une chirurgie orthopédique majeure qui doivent subir une anesthésie rachidienne ou péridurale ou chez qui une ponction lombaire est effectuée à la suite d'une chirurgie, la formation d'hématomes rachidiens ou périduraux pouvant entraîner une paralysie prolongée ou permanente ne peut être exclue.

Dans le cadre de ces interventions péri-rachidiennes, la prise de la première dose de PRADAXA doit se faire une fois l'hémostase établie, et pas avant 2 heures après la ponction ou le retrait des cathéters nécessaires à ces interventions.

**Le risque de tels événements rares peut être plus élevé à l'utilisation post-opératoire de cathéters périduraux à demeure ou à l'utilisation concomitante d'autres produits qui affectent l'hémostase. Par conséquent, l'utilisation de PRADAXA n'est pas recommandée chez les patients qui doivent subir une anesthésie avec cathéters périduraux à demeure post-opératoires.**

#### ***Période post-opératoire***

Le traitement par PRADAXA doit être réinstauré/instauré dès que l'hémostase complète est établie et que la situation clinique le permet.

**La neutralisation de l'effet du dabigatran expose les patients à un risque d'événements thrombotiques associé à leur maladie sous-jacente. Le traitement par PRADAXA peut être repris 24 heures après l'administration de PRAXBIND (idarucizumab) si le patient est stable sur le plan clinique et qu'une hémostase adéquate a été établie.**

#### **Rénal**

Il faut déterminer la clairance de la créatinine estimée (CICr-e) de tous les patients avant d'instaurer le traitement par PRADAXA, et surveiller la fonction rénale durant le traitement par PRADAXA, selon les circonstances cliniques (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'utilisation de PRADAXA est contre-indiquée en présence d'une atteinte rénale grave (CICr-e <30 mL/min) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). L'utilisation de PRADAXA doit

être interrompue chez les patients qui présentent une insuffisance rénale aiguë pendant le traitement.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude n'a été menée avec PRADAXA chez des femmes enceintes; par conséquent, le risque possible chez ces patientes n'est pas connu. Les femmes doivent éviter de devenir enceinte pendant le traitement par PRADAXA. De plus, les femmes enceintes ne doivent pas recevoir un traitement par PRADAXA, sauf si le bienfait prévu l'emporte sur le risque.

Données chez l'animal : Le dabigatran a entraîné une diminution du nombre d'implantations lorsque les rats mâles et femelles recevaient, avant l'accouplement et jusqu'au moment de l'implantation (6<sup>e</sup> jour de gestation), des doses correspondant à environ 2,6-3,0 fois l'exposition de l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain. Le traitement des rates gravides après l'implantation, à la même dose, a donné lieu à une augmentation de la mortalité de la progéniture ainsi qu'à des saignements vaginaux/utérins excessifs à l'approche de la parturition. Bien que le dabigatran ait augmenté l'incidence des cas d'ossification tardive ou anormale du crâne et des vertèbres chez le fœtus de rat, le médicament n'a pas causé de malformations majeures chez le rat ni chez le lapin.

**Travail et accouchement :** L'innocuité et l'efficacité de PRADAXA durant le travail et l'accouchement n'ont pas été évaluées dans le cadre d'essais cliniques. On doit soupeser les risques et les bienfaits associés à l'utilisation de PRADAXA dans une telle situation.

Données chez l'animal : Des ratons et des rates sont décédés au cours de la parturition en raison d'un saignement utérin lorsqu'on administrait du dabigatran aux rates gravides, du moment de l'implantation (7<sup>e</sup> jour de gestation) au sevrage des ratons (21<sup>e</sup> jour de lactation), à des doses de dabigatran correspondant à environ 2,6 fois l'exposition de l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain.

**Femmes qui allaitent :** Il n'existe aucune donnée clinique sur l'excrétion du dabigatran dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves associés à PRADAXA chez le nourrisson, il faut choisir entre l'allaitement et la prise du médicament, selon l'importance du médicament pour la mère (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Personnes âgées (>65 ans) :** Chez la plupart des sujets plus âgés, il a été démontré qu'il y avait une augmentation de l'exposition au médicament; plus particulièrement chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale liée au vieillissement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Rénal](#), et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Atteinte rénale](#)).

**Enfants (<18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de PRADAXA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, PRADAXA n'est pas indiqué chez cette

population de patients.

**Patients de faible poids corporel (<50 kg) :** En raison de la quantité limitée de données disponibles chez ces patients, PRADAXA doit être utilisé avec prudence.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Même s'il n'est pas nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant de PRADAXA durant la pratique clinique de routine, dans certaines circonstances, comme un surdosage, une hémorragie aiguë, une chirurgie d'urgence, des cas soupçonnés de non-observance, ou d'autres cas inhabituels, une évaluation de l'effet anticoagulant du dabigatran peut être justifiée.

Aux doses recommandées de PRADAXA, le dabigatran prolonge le temps de coagulation mesuré par :

- le temps de céphaline activée;
- le temps de thrombine; et
- le temps de coagulation sous écarine.

Chez les patients qui présentent un saignement causé par l'activité excessive du dabigatran, il faut s'attendre à ce que les résultats à ces tests de coagulation soient élevés. Ces tests peuvent être utiles pour évaluer l'activité anticoagulante du dabigatran.

Le **temps de thrombine Hemoclot calibré** et le temps de coagulation sous écarine sont les tests préconisés, mais si ceux-ci ne sont pas disponibles, le test du temps de céphaline activée est facilement accessible et fournit une approximation de l'activité anticoagulante de PRADAXA. Le temps de céphaline activée est généralement moins sensible à l'activité anticoagulante que le temps de thrombine ou le temps de coagulation sous écarine.

**Le temps de prothrombine (RIN) ne doit pas être effectué chez les patients sous PRADAXA. Le temps de prothrombine (RIN) n'est pas une mesure fiable et des élévations faussement positives du RIN ont été signalées.**

#### **Sensibilité et précision des tests de dosage à diverses concentrations plasmatiques du dabigatran :**

*Temps de céphaline activée :* Une relation curviligne a été démontrée entre les concentrations plasmatiques de dabigatran et le temps de céphaline activée. Ce test est associé à une faible sensibilité aux concentrations plasmatiques de dabigatran supérieures à 100 ng/mL, mais bien à l'intérieur des limites de la plage observée suivant la prise de doses orales dont l'efficacité a été démontrée.

*Temps de thrombine :* Le test du temps de thrombine a démontré une relation linéaire avec la concentration plasmatique. Le temps de thrombine est associé à un niveau élevé de sensibilité et peut être trop sensible aux concentrations plasmatiques de dabigatran à l'intérieur de la plage de concentrations plasmatiques pertinentes du point de vue

clinique. Par exemple, à des concentrations de dabigatran supérieures à 600 ng/mL, le temps de thrombine excédait fréquemment le temps maximum que mesure le coagulomètre. Par conséquent, le test du temps de thrombine peut être une méthode sensible pour déterminer la présence de dabigatran. Toutefois, étant donné que les réactifs utilisés pour déterminer le temps de thrombine ne sont pas normalisés pour tous les laboratoires, c'est le **test de dosage calibré des inhibiteurs directs de la thrombine Hemoclot® (test du temps de thrombine, version dite « diluée ») tenant compte des normes pour le dabigatran qui doit être utilisé pour calculer la concentration de dabigatran.**

*Temps de coagulation sous écarine* : Le test du temps de coagulation sous écarine a révélé une relation linéaire avec les concentrations plasmatiques du médicament à l'intérieur de la plage de concentrations plasmatiques pertinentes du point de vue clinique et a été associé à une sensibilité et à une précision adéquates. Cependant, en raison de l'absence de normalisation de ce test, son utilité clinique n'a pas encore été établie.

#### Résultats de tests de coagulation indiquant une augmentation du risque de saignement

*Temps de thrombine* : Une mesure du temps de thrombine effectuée à l'aide du test de dosage calibré des inhibiteurs directs de la thrombine Hemoclot® (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France) indiquant une concentration plasmatique de dabigatran supérieure à 200 ng/mL (environ >65 secondes), prise immédiatement avant la prochaine dose de PRADAXA suivant une posologie de 150 mg deux fois par jour (en fin de dose, c.-à-d. 10 à 16 heures après la dose précédente), est associée à un risque plus élevé de saignement.

*Temps de céphaline activée* : Les patients atteints de fibrillation auriculaire ayant reçu PRADAXA à 150 mg deux fois par jour, obtenant un temps de céphaline activée supérieur à 2,0 à 3,0 fois la valeur normale à la concentration minimale du médicament, étaient considérés comme présentant un risque accru de saignement.

#### Résultats de tests de coagulation indiquant un manque d'efficacité

*Temps de céphaline activée* : Un temps de céphaline activée dans les limites de la normale chez les patients ayant reçu une anticoagulation par PRADAXA indique que l'effet anticoagulant n'est pas maintenu dans une mesure significative, et ainsi toute chirurgie prévue comportant un risque élevé de saignement pourrait avoir lieu, si nécessaire.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'innocuité globale de PRADAXA (dabigatran etexilate) a été évaluée auprès de 23 393 patients ayant reçu un traitement par PRADAXA dans le cadre de 11 essais cliniques.

#### Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou

Parmi les 6 684 patients ayant reçu une dose quotidienne de 150 mg ou de 220 mg de

PRADAXA à la suite d'une chirurgie orthopédique majeure élective (traitement de courte durée d'un maximum de 42 jours) dans le cadre de 6 essais cliniques, 9 % ont présenté des effets indésirables; environ 10 % des patients traités par énoxaparine ont présenté des effets indésirables.

#### Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)

Parmi les 2 553 patients ayant reçu PRADAXA à raison de 150 mg deux fois par jour dans le cadre d'essais sur le traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire en phase aiguë (RE-COVER, RE-COVER II; traitement de longue durée d'un maximum de 6 mois), 14 % des patients ont présenté des effets indésirables.

Parmi les 2 114 patients ayant reçu PRADAXA à raison de 150 mg deux fois par jour dans le cadre d'essais sur la prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire (RE-MEDY, RE-SONATE; traitement de longue durée d'un maximum de 36 mois), 15 % des patients ont présenté des effets indésirables. Un ensemble de 552 patients ont été transférés de l'essai RE-COVER (traitement de la TVP et/ou de l'embolie pulmonaire en phase aiguë) à l'essai RE-MEDY et ont été inclus à la fois dans le total des patients traités en phase aiguë et pour la prévention de la récurrence.

#### Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation auriculaire – essai RE-LY :

Parmi les 12 042 patients exposés à PRADAXA dans le cadre de l'essai RE-LY, 6 059 ont reçu la dose de PRADAXA de 150 mg deux fois par jour, alors que 5 983 ont reçu la dose de 110 mg deux fois par jour. Environ 21 % des patients souffrant de fibrillation auriculaire recevant un traitement par PRADAXA et environ 16 % des patients sous warfarine (traitement de longue durée d'un maximum de 3 ans) ont présenté des effets indésirables considérés comme étant liés au traitement administré.

#### Saignement

Le saignement est la manifestation indésirable la plus importante avec PRADAXA. Un saignement de toute nature ou toute gravité a été observé chez environ 14 % des patients ayant reçu un traitement de courte durée par suite d'une arthroplastie élective de la hanche ou du genou, chez 16,6 % des patients souffrant de fibrillation auriculaire ayant reçu un traitement de longue durée visant à prévenir l'AVC et l'embolie systémique et chez 14,4 % des patients présentant une TVP et/ou une embolie pulmonaire en phase aiguë. Dans les essais sur la récurrence de la TVP et/ou de l'embolie pulmonaire, 19,4 % (RE-MEDY) et 10,5 % (RE-SONATE) des patients ont présenté un saignement quelconque.

Bien que rarement signalé dans les essais cliniques, un saignement majeur ou grave peut survenir et causer une invalidité, menacer la vie du patient ou entraîner des conséquences mortelles, et ce, peu importe l'origine du saignement.

Étant donné que les populations de patients traités par PRADAXA pour diverses

indications ne sont pas interchangeables, une description sommaire des saignements majeurs et de tous les saignements est fournie par indication et/ou par essai au [Tableau 3](#), [Tableau 4](#), [Tableau 5](#), [Tableau 6](#), [Tableau 7](#) et [Tableau 8](#).

Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou

**Tableau 3 : Nombre (%) de patients ayant présenté un saignement pendant la période de traitement pour la prévention de la TEV dans le cadre des essais REMODEL et RENOVATE, en fonction de la dose administrée**

	Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate à 220 mg N (%)	Énoxaparine à 40 mg, 1 f.p.j. N (%)
Traités	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
<b>Événements hémorragiques majeurs*</b>	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
<b>Tout saignement</b>	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

f.p.j. = fois par jour

**Tableau 4 : Nombre (%) de patients ayant présenté un saignement pendant la période de traitement pour la prévention de la TEV dans le cadre de l'essai REMOBILIZE, en fonction de la dose administrée**

	Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate à 220 mg N (%)	Énoxaparine à 30 mg, bid N (%)
Traités	871 (100,0)	857 (100,0)	868 (100,0)
<b>Événements hémorragiques majeurs*</b>	5 (0,6)	5 (0,6)	12 (1,4)
<b>Tout saignement</b>	72 (8,3)	74 (8,6)	84 (9,7)

\* Événements hémorragiques majeurs : Un événement hémorragique majeur était défini comme étant tout saignement manifeste sur le plan clinique associé à une baisse de l'hémoglobine  $\geq 20$  g/L; tout saignement manifeste sur le plan clinique nécessitant la transfusion de  $\geq 2$  unités de globules concentrés ou de sang entier; tout saignement mortel, rétropéritonéal, intracrânien, intraoculaire ou intrarachidien; tout saignement nécessitant l'interruption du traitement ou une nouvelle chirurgie. Un saignement majeur comprenait les réactions survenant au niveau du site chirurgical.

Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire

**Tableau 5 : Fréquence des événements hémorragiques majeurs\*, des événements hémorragiques majeurs ou pertinents sur le plan clinique# et de tout événement hémorragique chez des patients présentant une TVP ou une embolie pulmonaire en phase aiguë dans les essais RE-COVER et RE-COVER II (données regroupées)**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg bid N (%)</b>	<b>Warfarine N (%)</b>	Rapport des risques instantanés vs estimation pour la warfarine (IC à 95 %)
<b>RE-COVER et RE-COVER II (données regroupées)</b>			
Nombre de patients	2 456 (100,0)	2 462 (100,0)	
<b>Événements hémorragiques majeurs</b>	24 (1,0)	40 (1,6)	0,60 (0,36, 0,99)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité			0,0470 <sup>&amp;</sup>
<b>Événements hémorragiques majeurs ou pertinents sur le plan clinique</b>	109 (4,4)	189 (7,7)	0,56 (0,45, 0,71)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité			<0,0001 <sup>&amp;</sup>
<b>Tout événement hémorragique</b>	354 (14,4)	503 (20,4)	0,67 (0,59, 0,77)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité			<0,0001 <sup>&amp;</sup>
<b>Hémorragie intracrânienne</b>	2 (0,1)	4 (0,2)	0,50 (0,09, 2,74)
<b>Hémorragie mettant la vie en danger</b>	4 (0,2)	6 (0,2)	0,66 (0,19, 2,36)
<b>Hémorragie mortelle</b>	1 (0,0)	2 (0,1)	0,50 (0,05, 5,54)

\*Dans les essais RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY et RE-SONATE, les événements hémorragiques majeurs étaient définis selon les recommandations de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Un événement hémorragique était classé comme un événement hémorragique majeur s'il répondait à au moins 1 des critères suivants :

- Hémorragie mortelle;
- Hémorragie symptomatique survenant dans une région vitale ou un organe vital : intracrânien, intrarachidien, intra-oculaire, rétropéritonéal, intra-articulaire, ou péricardique, ou intramusculaire avec syndrome compartimental. Pour qu'une hémorragie survenant dans une région vitale ou un organe vital soit classée comme événement hémorragique majeur, elle devait être associée à une présentation clinique symptomatique;
- Hémorragie associée à une diminution de l'hémoglobine d'au moins 20 g/L (1,24 mmol/L) ou entraînant la transfusion d'au moins 2 unités de sang entier ou de globules rouges.

#Définition d'événements hémorragiques pertinents sur le plan clinique : dans les études RE-COVER II, RE-COVER et RE-MEDY, un événement hémorragique mineur était classé comme un événement hémorragique pertinent sur le plan clinique s'il répondait à au moins un des critères suivants :

- Hématome cutané spontané  $\geq 25$  cm<sup>2</sup>;
- Saignement de nez spontané d'une durée de plus de 5 minutes;
- Hématurie macroscopique, soit spontanée ou, si elle survient en raison d'une intervention, durant plus de 24 heures;
- Saignement rectal spontané (plus qu'une tache de sang sur le papier hygiénique);
- Saignement au niveau des gencives durant plus de 5 minutes;
- Hémorragie entraînant l'hospitalisation et/ou nécessitant une intervention chirurgicale;
- Hémorragie entraînant la transfusion de moins de 2 unités de sang entier ou de globules rouges;
- Tout autre événement hémorragique considéré pertinent sur le plan clinique par l'investigateur.

<sup>&</sup> supérieur et statistiquement significatif par rapport à la warfarine

Les événements hémorragiques observés avec les deux traitements étaient notés dès la première prise du dabigatran etexilate ou de la warfarine une fois que le traitement par voie parentérale



avait été interrompu (période du traitement par voie orale seulement). Ces événements comprenaient tous les événements hémorragiques survenus durant le traitement par dabigatran. Tous les événements hémorragiques survenus durant le traitement par la warfarine ont été inclus, à l'exception des événements survenus durant la période chevauchant le traitement par la warfarine et le traitement par voie parentérale.

**Tableau 6 : Taux d'incidence (%) des événements hémorragiques considérés comme événements hémorragiques majeurs\*, événements hémorragiques majeurs ou pertinents sur le plan clinique# ou tout événement hémorragique chez des patients ayant participé à l'étude RE-MEDY; ils comprennent les événements survenus entre la première prise du médicament à l'étude actif et 6 jours après la dernière dose du médicament à l'étude**

	<b>Dabigatran etexilate à 150 mg bid N (%)</b>	<b>Warfarine N (%)</b>	Rapport des risques instantanés vs estimation pour la warfarine (IC à 95 %)
Nombre de patients	1 430 (100)	1 426 (100)	
<b>Événements hémorragiques majeurs</b>	13 (0,9)	25 (1,8)	0,54 (0,25, 1,16)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité			0,1135
<b>Événements hémorragiques majeurs ou pertinents sur le plan clinique</b>	80 (5,6)	145 (10,2)	0,55 (0,41, 0,72)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité			<0,0001 <sup>&amp;</sup>
<b>Tout événement hémorragique</b>	278 (19,4)	373 (26,2)	0,71 (0,61, 0,83)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité			<0,0001 <sup>&amp;</sup>
<b>Hémorragie mortelle</b>	0 (0,0)	1 (0,1)	- (-, -)

\* # voir les notes sous le [Tableau 5](#)

<sup>&</sup> statistiquement significatif

**Tableau 7 : Taux d'incidence (%) des événements hémorragiques considérés comme événements hémorragiques majeurs, événements hémorragiques majeurs ou pertinents sur le plan clinique et tout événement hémorragique observés dans l'étude RE-SONATE; ils comprennent les événements survenus entre la première prise du médicament à l'étude actif et 6 jours après la dernière dose du médicament à l'étude**

	<b>Dabigatran etexilate à 150 mg bid N (%)</b>	<b>Placebo N (%)</b>	<b>Rapport des risques instantanés vs estimation pour le placebo (IC à 95 %)</b>
Nombre de patients	684	659	
<b>Événements hémorragiques majeurs</b>	2 ( 0,3)	0	1,0 (0,00–1,00)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité			0,9964
<b>Événements hémorragiques majeurs ou pertinents sur le plan clinique*</b>	36 ( 5,3)	13 ( 2,0)	2,69 ( 1,43, 5,07)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité			0,0022
<b>Tout événement hémorragique</b>	72 ( 10,5)	40 ( 6,1)	1,77 ( 1,20, 2,61)
Valeur <i>p</i> pour la supériorité			0,0038
<b>Hémorragie mortelle</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	- ( -, -)

\*Dans l'étude RE-SONATE, les événements hémorragiques pertinents sur le plan clinique étaient définis par une hémorragie manifeste signalée par l'investigateur ne répondant pas aux critères d'événement hémorragique majeur, mais entraînant une intervention médicale, une consultation imprévue (en personne ou par téléphone) d'un médecin, l'interruption (temporaire) du traitement à l'étude, ou étant associés à un malaise tel que douleur ou une difficulté à effectuer les activités de la vie quotidienne.

### Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation auriculaire – essai RE-LY

Dans le [Tableau 8](#), la catégorie des saignements majeurs comprend à la fois les saignements mettant la vie en danger et ceux ne mettant pas la vie en danger. Les hémorragies intracrâniennes sont indiquées comme une sous-catégorie des saignements mettant la vie en danger. Les hémorragies intracrâniennes comprennent les hémorragies intracérébrales (AVC hémorragique), sous-arachnoïdiennes et sous-durales. Par conséquent, il est possible que ces événements soient considérés dans plus d'une catégorie.

**Tableau 8 : Fréquence et incidence annualisée (%) des événements hémorragiques observés chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ayant reçu un traitement visant la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans le cadre de l'essai RE-LY**

	<b>Dabigatran etexilate à 110 mg bid N (%)</b>	<b>Dabigatran etexilate à 150 mg bid N (%)</b>	<b>Warfarine** N (%)</b>
Patients randomisés	6 015	6 076	6 022
Patients-années	11 899	12 033	11 794
<b>Événements hémorragiques majeurs*</b>	347 (2,9)	409 (3,4)	426 (3,6)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,81 (0,70, 0,93)	0,94 (0,82, 1,08)	
Valeur <i>p</i>	0,0027	0,4070	
<b>Événements hémorragiques majeurs mettant la vie en danger</b>	151 (1,3)	183 (1,5)	221 (1,9)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,68 (0,55, 0,83)	0,81 (0,67, 0,99)	
Valeur <i>p</i>	0,0002	0,0357	
<b>Hémorragies intracrâniennes<sup>+</sup></b>	27 (0,2)	39 (0,3)	91 (0,8)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,29 (0,19, 0,45)	0,42 (0,29, 0,61)	
Valeur <i>p</i>	<0,0001	<0,0001	
<b>Hémorragie mortelle</b>	26 (0,22)	0,30 (0,25)	42 (0,36)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,61 (0,38, 1,00)	0,70 (0,44, 1,12)	
Valeur <i>p</i>	0,0491	0,1338	
<b>Tout événement hémorragique<sup>a</sup></b>	1 759 (14,8)	1 997 (16,6)	2 169 (18,4)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,78 (0,74, 0,83)	0,91 (0,85, 0,96)	
Valeur <i>p</i>	<0,0001	0,0017	

\*Hémorragies attestées

\*\* Dose ajustée de warfarine pour obtenir un RIN de 2,0 à 3,0

<sup>+</sup>L'hémorragie intracrânienne comprend l'AVC hémorragique et l'hémorragie sous-durale et/ou sous-arachnoïdienne attestés.

<sup>a</sup> Événements hémorragiques signalés par l'investigateur

Les saignements majeurs devaient répondre à au moins un des critères suivants :

- Saignement associé à une diminution de l'hémoglobine d'au moins 20 g/L ou entraînant la transfusion d'au moins 2 unités de sang ou de globules concentrés;
- Saignement symptomatique se manifestant dans une région vitale ou un organe vital : intra-oculaire, intracrânien, intrarachidien ou intramusculaire avec syndrome compartimental, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie intra-articulaire ou hémorragie péricardique.

Les saignements majeurs étaient classés comme mettant la vie en danger s'ils répondaient à au moins un des critères suivants :

- Hémorragie mortelle; hémorragie intracrânienne symptomatique; diminution de l'hémoglobine d'au moins 50 g/L; transfusion d'au moins 4 unités de sang ou de globules concentrés; hémorragie accompagnée d'hypotension nécessitant l'administration intraveineuse d'agents inotropes; hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale.

### Patients âgés de plus de 75 ans

On sait que les patients atteints de fibrillation auriculaire âgés de plus de 75 ans qui prennent un anticoagulant courent un risque accru d'AVC, d'hémorragie grave et non grave et de décès comparativement aux patients âgés de moins de 75 ans. Ce risque est

encore plus élevé chez les patients qui reçoivent de façon concomitante de l'AAS ou un agent antiplaquettaire comparativement à ceux qui ne prennent pas d'AAS ou un agent antiplaquettaire (voir le [Tableau 9](#) ci-dessous).

**Tableau 9 : Incidences annualisées des paramètres d'évaluation de l'innocuité clés de l'essai RE-LY chez les patients âgés de plus de 75 ans prenant ou non des antiplaquettaires (AP) ou des inhibiteurs de la P-glycoprotéine (i-Pgp) :**

Groupe	Traitement	Nombre de patients	Hémorragie majeure (%/a)	Hémorragie mettant la vie en danger (%/a)	Hémorragie GI majeure (%/a)	Hémorragie intracrânienne (%/a)	AVC/ES (%/a)	AVC ischémique (%/a)	Tout décès (%/a)
>75 ans sous AP ou i-Pgp	DE 110*	1 356	5,80	2,46	2,42	0,31	2,11	1,81	6,11
	DE 150**	1 446	6,67	2,78	3,31	0,50	1,92	1,60	5,85
	Warfarine <sup>+</sup>	1 422	5,20	2,71	1,61	1,13	2,53	1,72	5,53
>75 ans sans AP ou i-Pgp	DE 110*	993	2,86	1,40	1,10	0,45	1,61	1,25	4,06
	DE 150**	1 020	3,25	1,55	1,40	0,30	0,80	0,45	4,09
	Warfarine <sup>+</sup>	1 001	3,46	1,73	1,17	0,86	1,63	1,02	4,13

\*Dabigatran etexilate à 110 mg deux fois par jour

\*\* Dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour

+dose ajustée, RIN de 2,0 à 3,0

# Les résultats relatifs à l'AVC/ES et l'AVC ischémique sont fournis à titre de comparaison seulement.

### **Effets indésirables du médicament signalés dans les essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les incidences d'effets indésirables qui sont observées peuvent ne pas refléter celles qui sont observées en pratique et ne doivent pas être comparées aux incidences observées dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des incidences.*

Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou

**Tableau 10 : Effets indésirables courants observés chez  $\geq 1$  % des patients traités par le dabigatran dans les essais sur la prévention de la TEV contrôlés par principe actif**

	<b>Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)</b>	<b>Dabigatran etexilate à 220 mg N (%)</b>	<b>Énoxaparine<sup>b</sup> N (%)</b>
	2 737 (100)	2 682 (100)	3 108 (100)
<b>Système sanguin et lymphatique</b>			
Anémie	110 (4,0)	117 (4,4)	141 (4,5)
Hémorragie gastro-intestinale	33 (1,2)	17 (0,6)	20 (0,6)
Hématome	38 (1,4)	37 (1,4)	55 (1,8)
Hématurie	34 (1,2)	31 (1,2)	25 (0,8)
Hémorragie au niveau d'une plaie	35 (1,3)	28 (1,0)	31 (1,0)
<b>Complications chirurgicales</b>			
Exsudation	130 (4,7)	130 (4,8)	93 (3,0)
Hématome post-opératoire	66 (2,4)	45 (1,7)	78 (2,5)
Hémorragie post-opératoire	28 (1,5)	43 (2,4)	32 (1,7)
Anémie post-opératoire	37 (1,4)	54 (2,0)	56 (1,8)
Hématome traumatique	37 (1,4)	41 (1,5)	51 (1,6)
Écoulement post-opératoire	31 (1,1)	34 (1,3)	31 (1,0)
<b>Tests de laboratoire</b>			
SGPT $\geq 3$ x LSN	68 (2,5)	58 (2,2)	95 (3,5) <sup>a</sup>
Baisse de l'hémoglobine	45 (1,6)	35 (1,3)	74 (2,4)

a Basé sur N=2 716

b Énoxaparine à 40 mg une fois par jour ou 30 mg deux fois par jour

Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire

**Tableau 11 : Effets indésirables courants observés chez  $\geq 1$  % des patients ayant reçu le dabigatran pour traiter une TVP ou une embolie pulmonaire aiguë dans les essais RE-COVER et RE-COVER II (données regroupées) et des patients ayant reçu le dabigatran pour la prévention de la récurrence de la TVP ou de l'embolie pulmonaire dans les essais RE-MEDY et RE-SONATE**

Catégorie de système organique	Essais RE-COVER et RE-COVER II (données regroupées)		Essais RE-MEDY et RE-SONATE		
	Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)	Warfarine N (%)	Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)	Warfarine N (%)	Placebo N (%)
Patients	2 553 (100,0)	2 554 (100,0)	2 114 (100,0)	1 426 (100,0)	659 (100)
Fréquence globale	14,2 %	18,9 %	14,6 %	19,6 %	6,5 %
<b>Troubles vasculaires</b>					
Hématome	15 (0,6)	37 (1,4)	21 (1,0)	28 (2,0)	2 (0,3)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>					
Épistaxis	33 (1,3)	81 (3,2)	31 (1,5)	58 (4,1)	3 (0,5)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Hémorragie gastro-intestinale	60 (2,4)	95 (3,7)	59 (2,8)	57 (4,0)	3 (0,5)
<i>Hémorragie rectale</i>	32 (1,3)	24 (0,9)	25 (1,2)	13 (0,9)	1 (0,2)
Dyspepsie	34 (1,3)	8 (0,3)	32 (1,5)	6 (0,4)	3 (0,5)
<b>Douleur abdominale</b>	-	-	20 (1,0)	4 (0,3)	7 (1,2)
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>					
Hémorragie cutanée	32 (1,3)	51 (2,0)	29 (1,4)	41 (2,9)	2 (0,3)
<i>Contusion</i>	22 (0,9)	41 (1,6)	25 (1,2)	20 (1,4)	1 (0,2)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>					
Hémorragie génito-urinaire	36 (1,4)	65 (2,5)	25 (1,2)	36 (2,5)	1 (0,2)
<i>Hématurie</i>	29 (1,1)	57 (2,2)	22 (1,0)	27 (1,9)	1 (0,2)

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation auriculaire – essai RE-LY

**Tableau 12 : Effets indésirables courants observés chez  $\geq 1$  % des patients atteints de fibrillation auriculaire et traités par le dabigatran dans l'essai RE-LY contrôlé par principe actif**

	Dabigatran etexilate à 110 mg N (%)	Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)	Warfarine N (%)
	5 983 (100)	6 059 (100)	5 998 (100)
<b>Saignement et anémie*</b>	<b>599 (10,0)</b>	<b>747 (12,3)</b>	<b>825 (13,8)</b>
Anémie	73 (1,2)	97 (1,6)	74 (1,2)
Épistaxis	66 (1,1)	67 (1,1)	107 (1,8)
Hémorragie gastro-intestinale	196 (3,3)	277 (4,6)	155 (2,6)
Hémorragie génito-urinaire	66 (1,1)	84 (1,4)	96 (1,6)
Hémorragie cutanée	78 (1,3)	68 (1,1)	144 (2,4)
<b>Troubles gastro-intestinaux*</b>	<b>735 (12,3)</b>	<b>772 (12,7)</b>	<b>220 (3,7)</b>
Douleur abdominale	135 (2,3)	134 (2,2)	15 (0,3)
Diarrhée	75 (1,3)	71 (1,2)	11 (0,2)
Dyspepsie	250 (4,2)	234 (3,9)	13 (0,2)
Nausée	58 (1,0)	73 (1,2)	12 (0,2)

\*Incidence regroupée pour tous les effets indésirables dans l'organisme, y compris les effets indésirables survenant <1 % et ne figurant pas dans le Tableau 12 ci-dessus.

Des effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment avec le dabigatran etexilate qu'avec la warfarine. Ces effets indésirables avaient trait à la dyspepsie (y compris douleur abdominale haute, douleur abdominale, malaise abdominal, malaise épigastrique) ou à des symptômes de pseudo-gastrite (y compris reflux gastro-œsophagien pathologique, œsophagite, gastrite érosive, hémorragie gastrique, gastrite hémorragique, gastrite érosive hémorragique, ulcère gastro-intestinal).

Une hémorragie gastro-intestinale est survenue plus fréquemment avec le traitement par PRADAXA à 150 mg deux fois par jour comparativement au traitement par la warfarine (voir le Tableau 12 ci-dessus). L'incidence d'hémorragies gastro-intestinales majeures attestées a été déclarée à 1,1 %, 1,6 % et 1,1 % (taux annualisés) dans les groupes dabigatran etexilate à 110 mg, dabigatran etexilate à 150 mg et warfarine, respectivement. Des hémorragies gastro-intestinales mettant la vie en danger sont survenues à une fréquence de 0,6 %, 0,8 % et 0,5 % dans les groupes dabigatran etexilate à 110 mg, dabigatran etexilate à 150 mg et warfarine, respectivement. L'incidence de toutes les hémorragies gastro-intestinales confondues était de 5,4 %, 5,7 % et 3,9 % dans les groupes dabigatran etexilate à 110 mg, dabigatran etexilate à 150 mg et warfarine, respectivement. Le mécanisme sous-jacent expliquant l'incidence accrue d'hémorragies gastro-intestinales n'a pas été établi (voir [ESSAIS CLINIQUES](#), [Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire](#)).

Des réactions allergiques ou une hypersensibilité médicamenteuse, y compris un œdème de Quincke, l'urticaire, un bronchospasme, une éruption cutanée ou un prurit, ont été signalées par des patients ayant reçu du dabigatran etexilate. De rares cas de réactions anaphylactiques ont également été signalés.

#### Épreuves de la fonction hépatique

Les anomalies aux épreuves de la fonction hépatique observées durant l'étude à long terme RE-LY sont présentées au [Tableau 13](#) ci-dessous.

**Tableau 13 : Épreuves de la fonction hépatique dans l'essai RE-LY**

	Dabigatran etexilate à 110 mg bid N (%)	Dabigatran etexilate à 150 mg bid N (%)	Warfarine N (%)
Nombre total traité	5 983 (100,0)	6 059 (100,0)	5 998 (100,0)
SGPT ou SGOT >3xLSN	118 (2,0)	106 (1,7)	125 (2,1)
SGPT ou SGOT >5xLSN	36 (0,6)	45 (0,7)	50 (0,8)
SGPT ou SGOT >3xLSN + Bilirubine >2xLSN	11 (0,2)	14 (0,2)	21 (0,4)

Dans les études contrôlées par témoin actif RE-COVER, RE-COVER II et RE-MEDY, des résultats anormaux possibles aux épreuves de la fonction hépatique ont été observés à une incidence comparable ou inférieure chez les patients ayant reçu un traitement par le dabigatran etexilate comparativement aux patients ayant reçu un traitement par la warfarine. Dans l'étude RE-SONATE, il n'y avait aucune différence prononcée entre le groupe dabigatran et le groupe placebo en ce qui avait trait aux valeurs anormales aux tests de la fonction hépatique possiblement significatives sur le plan clinique.

#### **Effets indésirables moins courants signalés dans les essais cliniques (<1 %)**

- Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou (dabigatran à 150 mg et à 220 mg/jour)

**Troubles du système sanguin et lymphatique :** thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose

**Troubles gastro-intestinaux :** hémorragie hémorroïdale, hémorragie rectale

**Troubles généraux :** écoulement sanglant, hémorragie au point d'insertion du cathéter

**Troubles hépatobiliaires :** élévation de la concentration de sérum glutamopyruvique transaminase, élévation de la concentration de sérum glutamo-oxalacétique transaminase, élévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale/résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, élévation de la concentration de transaminase

**Blessure, empoisonnement et complications chirurgicales :** hémorragie au site de l'incision

**Épreuves de laboratoire :** présence de sang dans l'urine, baisse de l'hématocrite,



présence de sang occulte

**Troubles musculosquelettiques et troubles tissulaires cumulatifs :** hémarthrose

**Troubles respiratoires et thoraciques :** épistaxis

**Peau et tissus sous-cutanés :** ecchymose

**Interventions chirurgicales et médicales :** drainage post-opératoire, drainage d'une plaie

**Troubles vasculaires :** hémorragie

- Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de TVP et de l'embolie pulmonaire (dabigatran à 150 mg deux fois par jour)  
**Troubles du système sanguin et lymphatique :** anémie, thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose  
**Troubles vasculaires :** hématome, hémorragie  
**Troubles gastro-intestinaux :** diarrhée, dysphagie, ulcère gastro-intestinal (y compris ulcère œsophagien), gastro-œsophagite, reflux gastro-œsophagien pathologique, nausées, vomissements  
**Troubles hépatobiliaires :** résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique  
**Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des os :** hémarthrose  
**Troubles généraux et au site d'administration :** hémorragie au point d'insertion du cathéter, hémorragie au point d'injection  
**Blessure, empoisonnement et complications chirurgicales :** hémorragie au site de l'incision, hémorragie traumatique  
**Troubles du système immunitaire :** anaphylaxie\*, œdème de Quincke, hypersensibilité médicamenteuse (bronchospasme\*, prurit, éruption cutanée, urticaire)  
**Troubles respiratoires :** hémoptysie  
**Troubles du système nerveux :** hémorragie intracrânienne  
\* Ces effets secondaires n'ont pas été signalés dans les essais cliniques à titre d'effets indésirables d'origine médicamenteuse (mais plutôt à titre de réactions indésirables seulement); par conséquent, la fréquence n'a pas pu être calculée.
- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation auriculaire – essai RE-LY (dabigatran à 110 mg bid et à 150 mg bid)  
**Troubles du système sanguin et lymphatique :** thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose  
**Troubles vasculaires :** hématome, hémorragie  
**Troubles gastro-intestinaux :** dysphagie, ulcère gastro-intestinal (y compris ulcère œsophagien), gastro-œsophagite, reflux gastro-œsophagien pathologique, vomissements  
**Troubles hépatobiliaires :** élévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale/résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique  
**Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des os :** hémarthrose  
**Troubles rénaux et urinaires :** hémorragie génito-urinaire  
**Troubles généraux et au site d'administration :** hémorragie au point d'insertion du cathéter, hémorragie au point d'injection  
**Blessure, empoisonnement et complications chirurgicales :** hématome au site de l'incision, hémorragie au site de l'incision, hémorragie traumatique, hématome traumatique

**Troubles du système immunitaire :** anaphylaxie, hypersensibilité médicamenteuse (bronchospasme\*, prurit, éruption cutanée, urticaire)

**Troubles respiratoires :** hémoptysie

**Troubles du système nerveux :** hémorragie intracrânienne

\*Ces effets secondaires n'ont pas été signalés dans les essais cliniques à titre d'effets indésirables d'origine médicamenteuse (mais plutôt à titre d'effets indésirables seulement).

### **Données sur le traitement de longue durée des patients atteints de fibrillation auriculaire**

RELY-ABLE, l'étude de prolongation en mode ouvert de RE-LY (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)), a été menée dans le but d'évaluer l'innocuité d'un traitement de longue durée par deux doses de PRADAXA (110 mg deux fois par jour ou 150 mg deux fois par jour) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire n'ayant pas arrêté définitivement le traitement par le médicament à l'étude lors de la visite finale dans le cadre de l'étude RE-LY. Les patients inclus dans l'étude RELY-ABLE ont poursuivi pendant 2,5 années supplémentaires le traitement par PRADAXA à la dose qu'ils recevaient dans le cadre de l'étude RE-LY. L'étude RELY-ABLE a porté sur 5 851 patients, ce qui représente 49 % des patients auxquels on avait attribué le traitement par PRADAXA après répartition aléatoire dans le cadre de l'étude RE-LY, et 86 % des patients qui étaient admissibles à l'étude RELY-ABLE. Lors de cette étude menée en mode ouvert, l'incidence d'événements relevant des paramètres d'évaluation (événements thromboemboliques, saignements majeurs et autres événements hémorragiques) signalés par les investigateurs était semblable à celle observée dans le cadre de l'étude RE-LY, y compris en ce qui concerne la fréquence moins élevée d'événements hémorragiques à la dose de 110 mg deux fois par jour comparativement à la dose de 150 mg deux fois par jour. Les résultats de l'étude RELY-ABLE indiquaient que le profil d'innocuité de PRADAXA demeurerait favorable à long terme pour les deux doses évaluées. Aucune nouvelle observation n'a été constatée en ce qui concerne l'innocuité du médicament.

### **Expérience post-commercialisation**

Les effets indésirables additionnels suivants ont été identifiés après l'homologation de PRADAXA. Étant donné que ces effets indésirables sont signalés de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille exacte, il n'est pas toujours possible d'estimer la fiabilité de leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. La décision d'inclure ces effets indésirables à la monographie est habituellement fondée sur l'un ou plusieurs des facteurs suivants : (1) gravité de l'effet indésirable, (2) fréquence signalée ou (3) probabilité du lien de causalité avec PRADAXA.

De rares cas d'œdème de Quincke et de réaction anaphylactique ont été observés chez des patients recevant PRADAXA. Des rapports occasionnels d'épanchement péricardique hémorragique ont été reçus.

Des effets indésirables graves liés à des lésions hépatiques, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, ont été signalés chez des patients traités par PRADAXA, peu importe l'indication. Aucun lien de causalité avec PRADAXA n'a été établi.

Des cas d'alopécie ont été observés après la commercialisation du produit.

Des cas de neutropénie et d'agranulocytose ont été observés. La neutropénie et l'agranulocytose peuvent se manifester sous forme d'une infection fréquente accompagnée de fièvre, d'un mal de gorge ou d'ulcères dans la bouche.

Outre l'essai de phase III RE-LY, une étude observationnelle internationale (GLORIA-AF) a recueilli prospectivement (dans sa deuxième phase) des données sur l'innocuité et l'efficacité du dabigatran etexilate chez des patients ayant nouvellement reçu un diagnostic de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) dans un contexte de vie réelle. Les effets ont été signalés dès qu'ils étaient observés (sans attestation). L'étude a été menée auprès de 4 859 patients traités par dabigatran etexilate (posologies selon la pratique clinique locale et le libellé local; 55 % des patients ont reçu la dose de 150 mg bid, 43 % la dose de 110 mg bid et 2 % la dose de 75 mg bid). Les patients ont été suivis pendant 2 ans. Les scores moyens aux échelles CHADS<sub>2</sub> et de HAS-BLED étaient de 1,9 et 1,2, respectivement, comparativement à des scores moyens CHADS<sub>2</sub> et HAS-BLED de 2,1 et 1,3, respectivement, dans l'essai RE-LY. La durée moyenne du suivi sous traitement était de 18,3 mois. Un saignement majeur est survenu à une incidence de 0,97 par 100 patients-années. Un saignement mettant la vie en danger a été signalé à une incidence de 0,46 par 100 patients-années, une hémorragie intracrânienne à une incidence de 0,17 par 100 patients-années et un saignement gastro-intestinal à une incidence de 0,60 par 100 patients-années. Un accident vasculaire cérébral (AVC) est survenu à une incidence de 0,65 par 100 patients-années. De plus, dans le cadre d'une étude observationnelle menée auprès de plus de 134 000 patients âgés ( $\geq 65$  ans) atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) aux États-Unis (contribuant plus de 37 500 années-patients de suivi), les patients ont été traités par PRADAXA ou warfarine, en conditions de vie réelle entre octobre 2010 et décembre 2012. Le dabigatran etexilate (84 % des patients traités avec 150 mg bid, 16 % des patients traités avec 75 mg bid) a été associé à une réduction statistiquement significative du risque d'AVC ischémique (rapport des risques instantanés de 0,80, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,67 - 0,96), d'hémorragie intracrânienne (rapport des risques instantanés de 0,34, IC : 0,26 - 0,46) et de mortalité (rapport des risques instantanés de 0,86, IC : 0,77 - 0,96) et à un risque accru de saignement gastro-intestinal (rapport des risques instantanés de 1,28, IC : 1,14 - 1,44) comparativement à la warfarine. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait au saignement majeur (rapport des risques instantanés de 0,97, IC : 0,88 - 1,07).

Dans ces deux études, les observations dans un contexte de vie réelle correspondaient au profil d'innocuité et d'efficacité établi pour PRADAXA pour cette indication.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Survol

L'utilisation concomitante de PRADAXA et d'autres anticoagulants est contre-indiquée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). L'utilisation concomitante avec des antiplaquettaires n'est pas recommandée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Saignement](#)).

### Système du CYP P450

D'après des évaluations *in vitro*, ni le dabigatran etexilate ni sa fraction active, dabigatran, ne sont métabolisés par le système du cytochrome P450 chez l'humain et n'exercent d'effets sur les isoenzymes CYP P450 humains.

### Interactions sur les transporteurs

Le dabigatran etexilate, mais non le dabigatran, est un substrat ayant une affinité modérée pour le transporteur d'efflux P-glycoprotéine (P-gp). Par conséquent, les inducteurs ou les inhibiteurs puissants de la P-gp peuvent avoir un impact sur l'exposition au dabigatran.

Inhibiteurs de la P-glycoprotéine : L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants de la P-gp, p. ex., le kétoconazole pris par voie orale, est contre-indiquée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Saignement](#)).

Pour les autres inhibiteurs de la P-gp, tels que l'amiodarone, la quinidine et le vérapamil, voir le [Tableau 14](#) ci-dessous et la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), et [Dose recommandée et modification posologique](#), *Patients prenant du vérapamil, un inhibiteur de la P-gp*.

Les inhibiteurs de la P-gp, y compris, mais sans s'y limiter, la cyclosporine, l'itraconazole, le nelfinavir, le posaconazole, le ritonavir, le saquinavir, le tacrolimus et le tipranavir, peuvent accroître l'exposition systémique au dabigatran et doivent être utilisés avec prudence.

Il a été démontré que l'utilisation concomitante de PRADAXA et d'une association à dose fixe des inhibiteurs de la P-gp glécaprévir/pibrentasvir entraîne une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC du dabigatran de 2,05 et 2,38 fois, respectivement, ce qui peut accroître le risque de saignement. L'utilisation concomitante de dabigatran et d'inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp), tels que le kétoconazole pris par voie orale ou le glécaprévir/pibrentasvir par voie orale, est contre-indiquée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), inhibiteurs de la P-gp).

Inducteurs de la P-glycoprotéine : Des inducteurs puissants de la P-gp tels que la carbamazépine et la phénytoïne (des anticonvulsivants), ainsi que le millepertuis, pourraient réduire l'exposition systémique au dabigatran. Leur utilisation avec PRADAXA n'est donc pas recommandée. La prudence est de mise lorsque ces agents sont utilisés en association avec le dabigatran.

Substrats de la P-glycoprotéine : Le dabigatran etexilate ne devrait pas entraîner d'interactions cliniquement significatives avec les substrats de la P-gp qui n'agissent pas également à titre d'inhibiteurs ni d'inducteurs de la P-gp.

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 14 : Sommaire des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament**

Dénomination propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
<i>Acide acétylsalicylique (AAS)</i>	EC	<p>D'après une analyse de régression logistique, l'utilisation concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour peut augmenter le risque de tous saignements confondus de 12 % à 18 % avec la dose de 81 mg d'AAS et de 24 % avec la dose de 325 mg d'AAS.</p> <p>Chez les patients atteints de FA (étude RE-LY) traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, le risque de saignement était près de deux fois plus élevé avec l'utilisation concomitante d'AAS.</p>	<p>Utiliser avec prudence.</p> <p>Une surveillance étroite afin de détecter tout signe de saignement est recommandée (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>, <a href="#">Saignement</a>, <a href="#">Tableau 1</a>).</p> <p><u>Patients atteints de FA :</u></p> <p>L'utilisation concomitante d'une faible dose d'AAS, soit ≤100 mg par jour, et de PRADAXA peut être considérée au besoin pour des indications autres que la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire.</p> <p>Il faut noter que, dans le cadre de l'étude RE-LY, aucune donnée ne démontre que l'ajout d'AAS au traitement par dabigatran, ou par warfarine, a amélioré les résultats inhérents à l'AVC (voir <a href="#">ESSAIS CLINIQUES</a>, <a href="#">Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire</a>).</p>
<i>Amiodarone</i>	EC	<p>La prise d'une dose orale unique de 600 mg d'amiodarone a augmenté l'ASC du dabigatran de 60 % et la C<sub>max</sub> de 50 %.</p> <p>Le risque de saignement majeur et de saignement pertinent sur le plan clinique est plus élevé chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et peut augmenter davantage en raison de l'utilisation concomitante d'amiodarone.</p> <p>Chez les patients atteints de FA, les concentrations de dabigatran ont augmenté de ≤14 % et aucune augmentation du risque de saignement n'a été</p>	<p><u>Prévention de la TEV après une arthroplastie totale de la hanche ou du genou</u></p> <p>Il faut ajuster la dose quotidienne de PRADAXA à 150 mg prise sous forme de 2 capsules de 75 mg. La prudence est de mise (voir <a href="#">POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>, Posologie recommandée et</p>

Dénomination propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
		observée comparativement aux patients ayant reçu la warfarine et l'amiodarone.	<p>modification posologique, <a href="#">Patients prenant des inhibiteurs de la P-glycoprotéine</a>).</p> <hr/> <p><u>Patients atteints de FA :</u></p> <p>Aucun ajustement de la dose n'est généralement recommandé. Utiliser avec prudence. On peut considérer effectuer à l'occasion des tests du temps de céphaline activée afin de détecter toute activité anticoagulante excessive.</p> <hr/> <p><u>Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire :</u></p> <p>Aucun ajustement de la dose n'est généralement recommandé. Utiliser avec prudence.</p>
<i>Antiacides (composés d'aluminium, bicarbonate de soude, composés de calcium et/ou de magnésium, ou leur association)</i>	EC	Dans les analyses pharmacocinétiques populationnelles, on a observé une réduction de l'exposition au dabigatran de 35 % dans les 24 premières heures suivant la chirurgie. Par la suite (>24 heures après la chirurgie), une réduction d'environ 11 % a été observée.	<p>Comme c'est le cas avec tout médicament qui augmente le pH gastrique, une diminution de l'effet clinique pourrait survenir pendant l'utilisation de PRADAXA. PRADAXA doit être pris au moins 2 heures avant la prise d'un antiacide (voir <a href="#">POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>, Dose recommandée et modification posologique, <a href="#">Patients prenant des antiacides</a>).</p> <p><u>Prévention de la TEV après une arthroplastie totale de la hanche ou du genou</u></p> <p>L'utilisation concomitante de PRADAXA doit être évitée dans les 24 heures suivant une chirurgie orthopédique.</p>
<i>Atorvastatine</i>	EC	Lorsque le dabigatran a été utilisé en association avec de l'atorvastatine, les concentrations de dabigatran avaient diminué d'environ 20 %.	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé.
<i>Clarithromycine</i>	EC	Lorsqu'une dose biquotidienne de 500 mg de clarithromycine a été utilisée avec du dabigatran etexilate, aucune interaction pharmacocinétique	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La prudence est de mise.

Dénomination propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
		cliniquement pertinente n'a été observée (augmentation de l'ASC d'environ 19 % et de la C <sub>max</sub> d'environ 15 %).	
<i>Clopidogrel</i>	EÉC	<p>Lorsqu'une dose d'attaque de 300 ou 600 mg de clopidogrel a été prise, l'ASC<sub>τ,ss</sub> et la C<sub>max,ss</sub> du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 %.</p> <p>Chez les patients atteints de FA traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, l'utilisation concomitante de clopidogrel a presque doublé le risque de saignement.</p>	<p>Utiliser avec prudence.</p> <p>Une surveillance étroite de tout signe de saignement est recommandée (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement, Tableau 1</a>).</p> <p><u>Patients atteints de FA :</u></p> <p>Il faut noter que, dans le cadre de l'étude RE-LY, aucune donnée ne démontre que l'ajout de clopidogrel au traitement par le dabigatran, ou par la warfarine, a amélioré les résultats inhérents à l'AVC (voir <a href="#">ESSAIS CLINIQUES, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire</a>).</p>
<i>Diclofénac (AINS)</i>	EC	<p>Lorsque le dabigatran etexilate a été utilisé en association avec du diclofénac, les propriétés pharmacocinétiques des deux médicaments semblaient inchangées.</p> <p>La prise d'AINS à des fins d'analgésie périopératoire de courte durée n'a été associée à aucune augmentation du risque de saignement lorsque ces médicaments étaient utilisés en association avec le dabigatran etexilate.</p>	<p>Aucun ajustement de la dose n'est recommandé.</p> <p>Utiliser avec prudence en raison du risque d'hémorragie, plus particulièrement d'hémorragie gastro-intestinale, surtout avec les AINS dont la demi-vie d'élimination est de plus de 12 heures.</p> <p>Les données sur l'utilisation d'AINS courants ayant une demi-vie de moins de 12 heures durant le traitement par dabigatran etexilate sont limitées, et rien n'indique qu'elle soit associée à une augmentation additionnelle du risque de saignement.</p> <p>Une surveillance étroite de tout signe de saignement est recommandée (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement, Tableau 1</a>).</p>
<i>Digoxine</i>	EC	Lorsque le dabigatran etexilate a été utilisé en association avec de la digoxine, aucune interaction avec les propriétés pharmacocinétiques n'a été observée.	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

Dénomination propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
<i>Dronédarone</i>	EC	La prise d'une dose unique ou de doses multiples de 400 mg de dronédarone a augmenté l'ASC <sub>0-∞</sub> totale du dabigatran de 114-136 % et la C <sub>max</sub> de 87-125 %.  À la prise d'une dose unique et de doses multiples de dronédarone 2 heures après la dose de dabigatran etexilate, l'ASC <sub>0-∞</sub> et la C <sub>max</sub> du dabigatran ont augmenté de 30 % et de 60 %, respectivement.	<b>PRADAXA ne doit pas être utilisé avec du dronédarone</b> en raison de l'augmentation du risque de saignement.
<i>Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)</i>	EC	L'utilisation d'ISRS a augmenté le risque de saignement d'environ 50 à 100 % chez les patients atteints de FA recevant 110 mg bid et 150 mg bid de dabigatran etexilate et chez ceux recevant de la warfarine.  L'utilisation d'IRSN a augmenté le risque de saignement d'environ 100 % chez les patients atteints de FA recevant 110 mg bid et 150 mg bid de dabigatran etexilate.	Utiliser avec prudence.
<i>Kétoconazole</i>	EC	Les valeurs totales de l'ASC <sub>0-∞</sub> et la C <sub>max</sub> du dabigatran ont augmenté de 138-153 % et de 135-149 %, respectivement, après la prise par voie orale d'une dose unique ou de doses multiples de 400 mg de kétoconazole.	<b>L'utilisation concomitante de PRADAXA et de kétoconazole par voie systémique est contre-indiquée</b> (voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> ).
<i>Glécaprévir / pibrentasvir</i>		L'utilisation concomitante de dabigatran et de glécaprévir/pibrentasvir a fait augmenter la C <sub>max</sub> et l'ASC du dabigatran de 2,05 et 2,38 fois, respectivement.	L'utilisation concomitante de dabigatran et de glécaprévir/pibrentasvir est contre-indiquée (voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
<i>Pantoprazole / Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</i>	EC	Lorsque le dabigatran etexilate a été utilisé en association avec du pantoprazole, une diminution de l'ASC du dabigatran d'environ 30 % a été observée.  Dans l'étude RE-LY, l'utilisation concomitante d'IPP n'a pas entraîné une concentration minimale moins élevée et, en moyenne, n'a que légèrement réduit la concentration post-dose (-11 %).	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Comme c'est le cas avec tout médicament qui augmente le pH gastrique, une diminution de l'effet clinique de PRADAXA pourrait survenir.
<i>Quinidine</i>	EC	L'exposition au dabigatran chez les sujets en santé a augmenté de 53 % (1,5 fois) avec la prise concomitante de quinidine.  Le risque de saignement majeur et de saignement pertinent sur le plan clinique est plus élevé chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et peut augmenter davantage lors de l'utilisation	<b><u>Prévention de la TEV après une arthroplastie totale de la hanche ou du genou</u></b>  Il faut ajuster la dose quotidienne de PRADAXA à 150 mg prise sous forme de 2 capsules de 75 mg.



Dénomination propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
		<p>concomitante de quinidine.</p> <p>Chez les patients atteints de FA, l'utilisation concomitante de quinidine et de dabigatran etexilate n'a pas semblé augmenter le risque relatif de saignement comparativement aux sujets ayant reçu de la warfarine et de la quinidine.</p>	<p>La prudence est de mise (voir <a href="#">POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>, Dose recommandée et modification posologique, <a href="#">Patients prenant des inhibiteurs de la P-glycoprotéine</a>).</p> <p><u>Patients atteints de FA</u></p> <p>Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Toutefois, si possible afin de minimiser le risque d'interactions, PRADAXA doit être pris au moins 2 heures avant la prise de quinidine.</p> <p>La prudence est de mise.</p> <hr/> <p><u>Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire :</u></p> <p>Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La prudence est de mise.</p>
<i>Rifampicine</i>	EC	<p>Après un traitement de 7 jours à la dose unique quotidienne de 600 mg de rifampicine, l'ASC<sub>0-∞</sub> et la C<sub>max</sub> du dabigatran avaient diminué de 67 % et de 66 % respectivement, comparativement au traitement de référence.</p> <p>Suite à l'interruption du traitement par rifampicine pendant 7 jours, l'exposition au dabigatran est revenue près de la valeur de référence.</p>	<p>L'utilisation concomitante de PRADAXA et de rifampicine doit être évitée. L'utilisation concomitante de ces médicaments entraînerait une réduction substantielle de l'effet anticoagulant de PRADAXA.</p>
<i>Ticagrélor</i>	EC	<p>L'utilisation concomitante de ticagrélor et de dabigatran etexilate augmente l'exposition au dabigatran.</p> <p>La prise concomitante simultanée d'une dose d'attaque de 180 mg de ticagrélor et de 110 mg de dabigatran etexilate (à l'état d'équilibre, doses multiples, bid) a augmenté l'ASC du dabigatran de 49 % et la C<sub>max</sub> de 65 %.</p> <p>Lorsqu'une dose d'attaque de 180 mg de ticagrélor a été prise 2 heures après l'administration d'une dose de 110 mg bid de dabigatran etexilate, l'ASC du dabigatran a augmenté de 27 % et la C<sub>max</sub> de 24 %.</p> <p>Comparativement au dabigatran etexilate utilisé seul, la prise concomitante de 90 mg bid de ticagrélor (dose d'entretien) et de 110 mg bid de</p>	<p>L'utilisation concomitante de ticagrélor et de PRADAXA n'est pas recommandée, car elle peut augmenter le risque de saignement (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement</a>).</p>

Dénomination propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
		dabigatran etexilate a augmenté l'ASC du dabigatran de 26 % et la C <sub>max</sub> de 29 %.	
<i>Vérapamil</i>	EC	<p>L'utilisation concomitante d'une dose unique quotidienne de 150 mg de dabigatran etexilate et de doses modérées de vérapamil (120 mg deux fois par jour ou 240 mg) par voie orale a entraîné des augmentations variables de l'ASC (20-150 %) et de la C<sub>max</sub> (10-180 %) du dabigatran, selon le moment de la prise (1 heure avant, en même temps, 2 heures après, à l'état d'équilibre) et la préparation de vérapamil utilisée (à libération immédiate ou à libération prolongée).</p> <p>Le risque de saignement majeur et de saignement pertinent sur le plan clinique est plus élevé chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et peut augmenter davantage lors de l'utilisation concomitante de vérapamil.</p> <p>Chez les patients atteints de FA, la prise concomitante de vérapamil au moins une fois a augmenté les concentrations plasmatiques du dabigatran de ≤21 % et aucune augmentation du risque de saignement n'a été observée.</p> <p>Aucune interaction significative n'est anticipée à la prise parentérale de vérapamil.</p>	<p><u>Tous les patients :</u></p> <p>L'instauration simultanée d'un traitement par PRADAXA et par le vérapamil doit être évitée en tout temps. Dans tous les cas, afin de minimiser le risque possible d'interactions, PRADAXA doit être pris au moins deux heures avant le vérapamil.</p> <p>La prudence est de mise.</p> <p>Une surveillance clinique étroite (visant à détecter tout signe de saignement ou d'anémie) est requise.</p> <p><u>Prévention de la TEV après une arthroplastie totale de la hanche ou du genou</u></p> <p>La dose doit être réduite à 150 mg de PRADAXA pris sous forme de 2 capsules de 75 mg.</p> <p>Chez les patients présentant une atteinte rénale modérée, une réduction de la dose de PRADAXA à 75 mg une fois par jour doit être considérée.</p> <p>On doit éviter d'instaurer un traitement par le vérapamil chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et recevant déjà PRADAXA (voir <a href="#">POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>, Dose recommandée et modification posologique, <a href="#">Patients prenant des inhibiteurs de la P-glycoprotéine</a>).</p> <hr/> <p><u>Patients atteints de FA</u></p> <p>Aucun ajustement de la dose n'est recommandé.</p> <hr/> <p><u>Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie</u></p>

Dénomination propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
			<u>pulmonaire</u> : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La prudence est de mise.

\* C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

### **Interactions médicament-aliment**

Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de PRADAXA, mais retardent de 2 heures l'obtention de la concentration plasmatique maximale.

### **Interactions médicament-produit à base de plantes médicinales**

Les interactions médicament-produit à base de plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'étude. Les inducteurs de la P-gp puissants, tels que le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent diminuer l'exposition systémique au dabigatran. L'utilisation de ces produits en association n'est pas recommandée.

### **Interactions médicament-épreuve de laboratoire**

Les interactions médicament-épreuve de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'étude.

### **Interactions médicament-mode de vie**

Alcool : Aucune interaction directe entre le dabigatran etexilate et l'alcool n'a été démontrée chez des modèles animaux ni n'a fait l'objet d'hypothèse.

Capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie : L'effet de PRADAXA sur la capacité de conduire, de faire de la bicyclette et d'utiliser de la machinerie n'a pas fait l'objet d'étude. Toutefois, on ne prévoit pas d'interaction.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Comme c'est le cas avec tout anticoagulant par voie orale qui n'est pas un antagoniste de la vitamine K (nACO), s'assurer que le patient comprend et qu'il est prêt à se conformer au traitement par nACO, tel que prescrit, avant d'instaurer le traitement par PRADAXA (dabigatran etexilate).

**PRADAXA (dabigatran etexilate) doit être pris par voie orale. La capsule doit être avalée entière. Il ne faut pas mâcher, briser ni ouvrir la capsule.**

**PRADAXA doit être pris régulièrement, tel que prescrit, afin d'assurer son efficacité optimale. Toute interruption temporaire doit être évitée, sauf sur la recommandation d'un médecin.**

## Surveillance de la fonction rénale :

Avant d'instaurer le traitement par PRADAXA : Déterminer la clairance de la créatinine estimée (ClCr-e) pour tous les patients.

Durant le traitement par PRADAXA : Surveiller la fonction rénale de manière cliniquement appropriée.

La fonction rénale doit être déterminée selon la ClCr-e au moins une fois par année, et surtout dans les cas où la fonction rénale peut être compromise, p. ex., infarctus aigu du myocarde, insuffisance cardiaque aiguë décompensée, intensification de l'utilisation de diurétiques, utilisation de certains médicaments concomitants, déshydratation, hypovolémie, etc. Un ajustement de la posologie ou l'interruption du traitement par PRADAXA peut s'avérer nécessaire par suite d'une détérioration cliniquement pertinente de la fonction rénale (voir [Atteinte rénale](#)).

On peut estimer le taux de filtration glomérulaire en calculant la ClCr-e au moyen de la formule suivante :

ClCr-e (mL/min) =

chez les hommes :  $\frac{(140-\text{âge}) (\text{ans}) \times \text{poids (kg)} \times 1,23}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$  ou,  $\frac{(140-\text{âge}) (\text{ans}) \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$

chez les femmes :  $\frac{(140-\text{âge}) (\text{ans}) \times \text{poids (kg)} \times 1,04}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$  ou,  $\frac{(140-\text{âge}) (\text{ans}) \times \text{poids (kg)} \times 0,85}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$

**Personnes âgées** : Comme c'est le cas avec tout anticoagulant, la prudence est de mise lorsque PRADAXA est prescrit aux personnes âgées (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement](#)). L'atteinte rénale peut être fréquente chez les personnes âgées (plus de 75 ans).

**Atteinte rénale** : PRADAXA est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte rénale grave (ClCr-e <30 mL/min) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Patients prenant du vérapamil, un inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)** : L'instauration simultanée d'un traitement par PRADAXA et vérapamil doit être évitée en tout temps. Dans tous les cas, afin de réduire au minimum le risque d'interactions, PRADAXA doit être pris au moins deux heures avant le vérapamil.

**Patients à risque plus élevé de saignement** : Comme tout autre anticoagulant, PRADAXA n'est PAS indiqué chez les patients présentant un risque excessif de saignement (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET](#)

PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

**Poids corporel :** La modélisation de la pharmacocinétique populationnelle démontre que chez les patients ayant un poids corporel d'environ 120 kg, l'exposition au médicament est moins élevée d'environ 20 %. Chez les patients dont le poids corporel est d'environ 48 kg, l'exposition au médicament est plus élevée d'environ 25 % comparativement aux patients de poids moyen. Aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire.

**Dose recommandée et modification posologique**

*Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie élective de la hanche ou du genou*

**Généralités :** Le traitement doit normalement être instauré entre 1 et 4 heures suivant la fin de la chirurgie, une fois l'hémostase établie. Si l'hémostase n'est pas établie, l'instauration du traitement doit être retardée. Si le traitement n'est pas instauré le jour de la chirurgie pour quelque raison que ce soit, il faut alors instaurer le traitement avec 2 capsules en même temps.

**Tableau 15 : Dose recommandée et modification posologique pour la prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie élective de la hanche ou du genou**

Population de patients	Sous-population	Dose initiale de PRADAXA (le jour de la chirurgie)	Dose d'entretien de PRADAXA	Schéma posologique et durée du traitement
<b>Générale</b>	Après une arthroplastie élective du genou	1 capsule de 110 mg	2 capsules de 110 mg	Une fois par jour pendant 10 jours
	Après une arthroplastie élective de la hanche			Une fois par jour pendant 28 à 35 jours
	Atteinte rénale modérée (ClCr-e 30-50 mL/min)	1 capsule de 75 mg	2 capsules de 75 mg	Une fois par jour
	Personnes âgées de plus de 75 ans	Envisager 2 capsules de 75 mg		
	Prise d'inhibiteurs de la P-gp, y compris l'amiodarone, la quinidine et le vérapamil	Envisager 2 capsules de 75 mg		
	<u>Atteinte rénale modérée</u> et prise de vérapamil, un inhibiteur de la P-gp	Envisager 1 capsule de 75 mg		

**Patients prenant du vérapamil, un inhibiteur de la P-gp :** L'instauration d'un traitement par le vérapamil doit être évitée chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et recevant déjà PRADAXA.

**Patients prenant des antiacides, y compris les composés d'aluminium, le bicarbonate de soude, les composés de calcium et/ou de magnésium, ou leur association (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) :**

- L'utilisation concomitante d'un antiacide et de PRADAXA doit être évitée dans les 24 heures suivant une chirurgie orthopédique.
- PRADAXA doit être pris au moins 2 heures avant la prise d'un antiacide.

**Traitement et prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire**

**Généralités :** Commencer le traitement par PRADAXA après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant 5 à 10 jours. La durée du traitement doit être individualisée après l'évaluation minutieuse des bienfaits du traitement par rapport au risque de saignement. La décision de prescrire un traitement de courte durée (d'au moins 3 mois) doit être prise en présence de facteurs de risque transitoires (p. ex., chirurgie, traumatisme, immobilisation) et celle de recourir à un traitement de longue durée doit être prise en présence de facteurs de risque permanents ou de la présence de TVP ou d'embolie pulmonaire idiopathique.

**Tableau 16 : Dose recommandée et modification posologique pour le traitement et la prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire**

Population de patients	Dose de PRADAXA	Schéma posologique
Générale	1 capsule de 150 mg	Deux fois par jour
Personnes âgées de 80 ans et plus	1 capsule de 110 mg	
Risque plus élevé de saignement, y compris chez les personnes âgées de 75 ans et plus présentant au moins 1 facteur de risque de saignement		

**Personnes âgées :** L'information relative à la modification de la dose chez cette population de patients a été extrapolée de l'analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique de PRADAXA et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique.

**Atteinte rénale :** Une réduction de la dose de 150 mg bid à 110 mg bid pour la prévention ou le traitement de la TVP/EP chez les patients présentant une atteinte rénale modérée (ClCr-e 30-50 mL/min) n'a pas fait l'objet d'étude et ne peut être recommandée. La dose sélectionnée doit être fondée sur une évaluation des risques par rapport aux bienfaits pour chaque patient individuel.

**Patients à risque plus élevé de saignement :** Les données cliniques pour les patients présentant plusieurs facteurs de risque de saignement sont limitées. PRADAXA ne doit être utilisé chez ces patients que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques de saignement.

*Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire*

**Tableau 17 : Dose recommandée et modification posologique pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire**

Population de patients	Dose de PRADAXA	Schéma posologique
Générale	1 capsule de 150 mg	Deux fois par jour
Personnes âgées de 80 ans et plus	1 capsule de 110 mg	
Risque plus élevé de saignement, y compris chez les personnes âgées de 75 ans et plus présentant au moins 1 facteur de risque de saignement		

**Personnes âgées :**

- Patients de 80 ans et plus : Une posologie de rechange peut être considérée pour les autres patients âgés (voir [ESSAIS CLINIQUES, Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, Tableau 38](#) et [Tableau 39](#)).
- Patients âgés de plus de 75 ans et présentant au moins 1 facteur de risque de saignement (voir [MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Saignement, Tableau 1](#)) : La posologie peut également être envisagée pour les patients qui reçoivent un traitement concomitant par antiplaquettaires ou inhibiteurs de la P-gp (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Saignement, Tableau 9](#)). Il faut toutefois noter que ce schéma posologique peut être moins efficace pour prévenir l'AVC que la dose habituelle de 1 capsule à 150 mg de PRADAXA deux fois par jour.

**Atteinte rénale** : Aucune modification de la dose n'est généralement nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale modérée (ClCr-e de 30 à 50 mL/min.) (voir [ESSAIS CLINIQUES, Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, Tableau 40](#) et [Tableau 41](#)).

**Substitution de traitement**

**Passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à PRADAXA** : Le traitement par PRADAXA doit être instauré dans les 2 heures précédant la prise prévue de la prochaine dose de l'autre anticoagulant ou au moment de l'interruption du traitement s'il s'agit d'un traitement continu (p. ex., héparine non fractionnée [HNF] par voie intraveineuse).

**Passage d'un traitement par PRADAXA à un anticoagulant par voie parentérale :**

- *Prévention des TEV par suite d'une arthroplastie de la hanche ou du genou* : Il faut attendre **24 heures** après la prise de la dernière dose de PRADAXA avant de passer à un anticoagulant par voie parentérale.

- *Traitement et prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire* : Il faut attendre **12 heures** après la prise de la dernière dose de PRADAXA avant de passer à un anticoagulant par voie parentérale.
- *Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire* : Il faut attendre **12 heures** après la prise de la dernière dose de PRADAXA avant de passer à un anticoagulant par voie parentérale.

**Passage d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) à PRADAXA** : Le traitement par PRADAXA ne doit être instauré qu'une fois que le traitement par AVK a été interrompu et que le RIN du patient est inférieur à 2,0.

**Passage de PRADAXA à un AVK** : Comme c'est le cas avec tout anticoagulant à courte durée d'action, une anticoagulation inadéquate est possible au passage de PRADAXA à un AVK. Il est important de maintenir un niveau adéquat d'anticoagulation au moment de faire passer les patients d'un anticoagulant à un autre.

Le début de l'utilisation de l'antagoniste de la vitamine K doit être ajusté en fonction du calcul de la clairance de la créatinine (ClCr-e) du patient, soit :

- ClCr-e  $\geq 50$  mL/min, instaurer le traitement par AVK 3 jours avant l'interruption du traitement par PRADAXA;
- ClCr-e  $\geq 30$  à  $< 50$  mL/min, instaurer le traitement par AVK 2 jours avant l'interruption du traitement par PRADAXA.

En général, une fois le traitement par AVK instauré, il faut au moins 2 jours avant que l'effet anticoagulant pertinent sur le plan clinique ne se manifeste. L'effet thérapeutique complet est atteint après environ 5 à 7 jours.

**Il faut noter qu'au passage d'un traitement par PRADAXA à un traitement par AVK, le RIN ne reflétera pas de façon fiable l'effet anticoagulant de l'AVK avant au moins 2 jours après l'interruption du traitement par PRADAXA. Au moment de passer de PRADAXA à un AVK, le RIN ne doit être utilisé que pour évaluer l'effet anticoagulant de l'AVK.**

**Le RIN n'est calibré et validé que pour l'AVK et ne doit pas être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris PRADAXA.**

### **Cardioversion et ablation par cathéter pour fibrillation auriculaire**

Les patients peuvent continuer de prendre PRADAXA durant la cardioversion (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Cardioversion](#)).

Une ablation par cathéter peut être effectuée chez les patients recevant un traitement par PRADAXA à raison de 150 mg deux fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par PRADAXA (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#),



[Cardiovasculaire, Ablation par cathéter pour fibrillation auriculaire](#)).

### **Omission de dose**

Dans tous les cas, les patients ne doivent pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

- *Prévention de la thromboembolie veineuse chez des patients ayant subi une chirurgie orthopédique* : Les patients peuvent continuer à prendre les autres doses quotidiennes de PRADAXA au moment prévu, et ce, dès le lendemain.
- *Traitement et prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire* : Une dose omise de PRADAXA peut être prise jusqu'à six heures avant la prise de la dose suivante prévue. S'il reste moins de six heures avant la prise de la prochaine dose prévue, ne pas prendre la dose omise.
- *Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire* : Si la dose prescrite de PRADAXA n'est pas prise au moment prévu, la dose doit être prise dès que possible la même journée. Une dose omise de PRADAXA peut être prise jusqu'à six heures avant la prise de la dose suivante prévue. S'il reste moins de six heures avant la prise de la prochaine dose prévue, ne pas prendre la dose omise. Afin d'assurer un effet optimal et l'innocuité, il est important de prendre régulièrement PRADAXA deux fois par jour, à un intervalle d'environ 12 heures.

### **Administration**

PRADAXA doit être pris avec un grand verre d'eau pour faciliter le passage du médicament à l'estomac. PRADAXA peut être pris avec ou sans nourriture. Les patients présentant une dyspepsie doivent prendre PRADAXA avec un repas. Un traitement par inhibiteur de la pompe à protons peut, selon le jugement clinique du médecin, être envisagé chez les patients qui présentent toujours une dyspepsie malgré la prise de PRADAXA avec le repas ou dans les 30 minutes suivant le repas.

### **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

La prise de doses de PRADAXA (dabigatran etexilate) au-delà de celles recommandées expose le patient à un plus grand risque de saignement. Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par PRADAXA.

En cas de surdosage, on peut considérer l'utilisation de charbon activé pour réduire l'absorption de PRADAXA.

Dans le cas de complications associées à un surdosage avec PRADAXA, comme un saignement ou une intervention chirurgicale d'urgence, nécessitant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran, l'utilisation de l'agent de neutralisation spécifique PRAXBIND (idarucizumab) doit être considérée.

### **Prise en charge des hémorragies**

Dans le cas de complications hémorragiques chez un patient traité par PRADAXA, le traitement doit être interrompu et l'origine de l'hémorragie recherchée. Étant donné que le dabigatran est principalement excrété par voie rénale, une diurèse adéquate doit être maintenue. Il faut instaurer un traitement standard approprié, comme par exemple l'hémostase chirurgicale et le remplacement du volume sanguin. De plus, la transfusion de sang complet à l'état frais ou la transfusion de plasma frais congelé, peut être envisagée.

Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et tests de laboratoire](#) pour la liste des tests de dosage utilisés pour évaluer l'activité anticoagulante du dabigatran.

En présence de saignement menaçant le pronostic vital ou non maîtrisé par suite d'un surdosage avec PRADAXA, nécessitant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran, l'utilisation de l'agent de neutralisation spécifique PRAXBIND doit être considérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement).

Dans de rares cas jugés nécessaires sur le plan clinique, l'utilisation en association ou par chevauchement de PRAXBIND avec l'un des agents procoagulants suivants peut être considérée :

- concentrés de complexe de prothrombine activés (p. ex., FEIBA);
- facteur VIIa recombinant;
- concentré de complexe de prothrombine.

Le rôle de ces agents procoagulants pour contrer l'effet anticoagulant du dabigatran a été corroboré dans certaines études, mais leur utilité en milieu clinique n'a pas encore été clairement démontrée. On peut également envisager l'utilisation de concentrés plaquettaires en présence de thrombocytopenie ou lorsque des antiplaquettaires à longue durée d'action ont été utilisés.

Le sulfate de protamine et la vitamine K ne devraient pas avoir une incidence sur l'activité anticoagulante de PRADAXA et ne doivent donc pas être utilisés à cette fin spécifique.

### **Hémodialyse**

Le dabigatran peut être éliminé par dialyse étant donné sa faible liaison aux protéines. Toutefois, les données cliniques démontrant l'utilité de cette approche sont limitées.

La clairance du dabigatran par hémodialyse a fait l'objet d'une étude menée auprès de

patients atteints de néphropathie au stade terminal, mais qui ne souffraient pas de fibrillation auriculaire. La dialyse a été effectuée avec dialysat administré à un débit de 700 mL/min pendant quatre heures et à un débit sanguin de 200 mL/min ou de 350 à 390 mL/min. La dialyse a entraîné l'élimination de 50 % ou de 60 % des concentrations totales de dabigatran, respectivement, en fonction du débit sanguin. La quantité de médicament éliminée par dialyse était proportionnelle au débit sanguin. L'activité anticoagulante du dabigatran a ralenti parallèlement à la diminution de la concentration plasmatique et la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique n'était pas affectée par la dialyse.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

PRADAXA (dabigatran etexilate) est un promédicament qui, à lui seul, n'exerce pas une activité anticoagulante. Suite à une prise par voie orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par une estérase dans le plasma et le foie.

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine réversible et compétitif et est le principal principe actif dans le plasma. Étant donné que la thrombine (une sérine protéase) permet la conversion du fibrinogène en fibrine dans la cascade de la coagulation, son inhibition prévient la formation d'un thrombus. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine.

Des études menées *in vivo* et *ex vivo* chez des animaux ont démontré l'efficacité antithrombotique et l'activité anticoagulante du dabigatran à la suite de son administration intraveineuse et celles du dabigatran etexilate à la suite de sa prise par voie orale, et ce, sur divers modèles animaux de thrombose.

### **Pharmacodynamie**

Il existe une corrélation nette entre la concentration plasmatique de dabigatran et le degré de l'effet anticoagulant. L'effet maximum ( $E_{max}$ ) du dabigatran sur les paramètres pharmacodynamiques survient en même temps que l'obtention de la  $C_{max}$ , ce qui indique que l'inhibition de la thrombine par le dabigatran est un effet direct lié à sa concentration dans le compartiment plasmatique central.

Le [Tableau 18](#) ci-dessous indique les concentrations plasmatiques maximales et minimales pour le dabigatran à l'état d'équilibre dans l'essai RE-LY, exprimées sous forme de valeurs médianes (10<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles), suivant la prise de PRADAXA à 110 mg et à 150 mg bid chez des patients atteints de fibrillation auriculaire :

### **Tableau 18 :**

Posologie	C <sub>2h,ss</sub> (ng/mL)	C <sub>pre,ss</sub> (ng/mL)
110 mg 2 fois par jour	133 (52–275)	66 (28–155)
150 mg 2 fois par jour	184 (74–383)	93 (40–215)

C<sub>2h,ss</sub> = concentration plasmatique du dabigatran mesurée à l'état d'équilibre 2 heures après la prise de la dernière dose (maximum estimé)

C<sub>pre,ss</sub> = concentration plasmatique du dabigatran mesurée à l'état d'équilibre de 10 à 16 heures après la prise de la dernière dose (minimum estimé)

### **Pharmacocinétique**

Suite à la prise par voie orale de dabigatran etexilate chez des volontaires en santé, le profil pharmacocinétique du dabigatran dans le plasma est caractérisé par une augmentation rapide des concentrations plasmatiques et l'obtention de la C<sub>max</sub> 0,5 à 2,0 heures suivant la prise. Une fois la C<sub>max</sub> obtenue, les concentrations plasmatiques de dabigatran affichaient un déclin bi-exponentiel avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 11 heures chez les sujets âgés en santé. Après la prise de doses multiples, une demi-vie terminale de 12 à 14 heures a été observée. La demi-vie n'était pas fonction de la dose. Toutefois, la C<sub>max</sub> et l'ASC étaient fonction de la dose.

La demi-vie est prolongée en présence d'atteinte rénale comme le montre le [Tableau 19](#).

**Tableau 19 : Demi-vie du dabigatran total selon la fonction rénale**

Taux de filtration glomérulaire (ClCr-e) [mL/min]	Moyenne géométrique (gCV %; variation) 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)

La biodisponibilité absolue du dabigatran suivant la prise par voie orale de dabigatran etexilate était d'environ 6,5 %.

**Tableau 20 : Sommaire des paramètres pharmacocinétiques suivant la prise par voie orale de doses uniques et répétées chez l'humain**

	$C_{max}$	$t_{1/2}$ (h)	ASC	Clairance, excrétion	Volume de distribution
Volontaires en santé	0,8 à 1,4 ng/mL/mg	11 heures	6 à 10 ng*h/mL/mg	Urine (85 %) Fèces (6 %) Clairance totale (i.v.) : environ 120 mL/min	V <sub>ss</sub> = 60 à 70 L
Patients recevant un traitement visant la prévention de la TEV après une arthroplastie de la hanche ou du genou	$C_{max}$ : 1,22 ng/mL/mg $T_{max}$ : 7 à 9 heures après la chirurgie	14 à 17 heures	9,7 ng*h/mL/mg	SO (aucune donnée - i.v.)	SO (aucune donnée - i.v.)

SO = sans objet

La biodisponibilité orale peut augmenter de 75 % (environ 1,8 fois) comparativement à la présentation sous forme de capsule de référence lorsque les granules sont avalées sans la coquille de la capsule HPMC. Par conséquent, l'intégrité des capsules HPMC doit toujours être préservée afin d'éviter une augmentation involontaire de la biodisponibilité de PRADAXA. Par conséquent, les patients ne doivent PAS ouvrir les capsules et avaler les granules qui sont hors de la capsule (p. ex., saupoudrées sur de la nourriture ou dans une boisson) (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Administration](#)).

**Absorption :** Une étude évaluant l'absorption post-opératoire de PRADAXA, soit 1 à 3 heures après la chirurgie, a démontré une absorption relativement lente comparativement à celle observée chez les volontaires en santé, soit un profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps uniforme sans pic élevé de la concentration plasmatique. La concentration plasmatique maximale est atteinte 6 heures après la prise, ou 7 à 9 heures après la chirurgie. Il faut noter, toutefois, que certains facteurs, tels que l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et les effets de la chirurgie, feront en sorte qu'une proportion de patients présentent un retard au niveau de l'absorption peu importe la préparation orale du médicament. Bien que cette étude n'ait pas permis de prédire si l'absorption compromise persistait à la prise de doses subséquentes, une autre étude a démontré qu'une absorption lente et différée ne survenait habituellement que le jour de la chirurgie. Les jours suivants, l'absorption du dabigatran est rapide, la concentration plasmatique maximale étant atteinte 2 heures après la prise du médicament.

**Distribution :** Une faible liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines

indépendante de la concentration (environ 35 %) a été observée. Le volume de distribution du dabigatran de 60 à 70 L dépassait le volume total d'eau corporelle, ce qui indique une distribution tissulaire modérée du dabigatran.

**Métabolisme :** À la suite d'une prise par voie orale, le dabigatran etexilate est rapidement et entièrement converti en dabigatran, la forme active dans le plasma. Le clivage du promédicament dabigatran etexilate en dabigatran, le principe actif, par hydrolyse catalysée par une estérase s'avère la principale réaction métabolique. Le dabigatran est métabolisé dans le foie par conjugaison avec l'acide glucuronique activé entraînant la formation d'acylglucuronides actifs sur le plan pharmacologique. Il existe quatre isomères de position, soit 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide, représentant individuellement moins de 10 % de la quantité totale de dabigatran dans le plasma. Des traces d'autres métabolites n'étaient décelables qu'à l'utilisation de méthodes analytiques hautement sensibles. Les enzymes métaboliques du CYP 450 ne participent pas au métabolisme du dabigatran.

**Excrétion :** Le métabolisme et l'excrétion du dabigatran ont été évalués chez des hommes en santé suivant l'administration de doses intraveineuses (i.v.) uniques de dabigatran radiomarqué. Suite à l'administration d'une dose intraveineuse, la radioactivité provenant du dabigatran a été principalement éliminée dans l'urine (85 %). L'excrétion fécale représentait 6 % de la dose administrée. La récupération de la radioactivité totale variait de 88 à 94 % de la dose administrée au bout des 168 heures suivant l'administration de la dose.

L'élimination hépatique par la bile ne s'avère qu'une voie d'élimination mineure du dabigatran (environ 20 % de la dose administrée).

Le dabigatran est principalement éliminé sous forme inchangée dans l'urine, à un taux d'environ 100 mL/min, ce qui correspond au taux de filtration glomérulaire.

### **Populations particulières**

**Personnes âgées :** Une augmentation de 40 à 60 % (1,4 à 1,6 fois) de l'ASC et d'environ 25 % (1,3 fois) de la  $C_{max}$  a été observée chez des sujets âgés comparativement aux sujets jeunes.

**Patients âgés de plus de 65 ans :** L' $ASC_{\tau,ss}$  et la  $C_{max,ss}$  étaient approximativement 1,9 et 1,6 fois plus élevées, respectivement, chez les femmes âgées, comparativement aux femmes plus jeunes. L' $ASC_{\tau,ss}$  et la  $C_{max,ss}$  étaient 2,2 et 2,0 fois plus élevées, respectivement, chez les hommes âgés comparativement aux hommes âgés de 18 à 40 ans.

L'augmentation de l'exposition au dabigatran observée était en corrélation avec la réduction de la clairance de la créatinine liée à l'âge.

### **Patients âgés de 75 ans et plus**

Chez les patients atteints de FA de l'étude RE-LY et comparés à des sujets âgés de 65 à 75 ans, une augmentation de la concentration minimale d'environ 31 % (environ 1,3 fois) a été observée chez les sujets âgés de 75 ans et plus, tandis qu'une diminution de la concentration minimale d'environ 22 % a été observée chez les sujets âgés de moins de 65 ans.

**Sexe :** Études sur la prévention primaire de la TEV : L'exposition au médicament chez les femmes était de 40 à 50 % (1,4 à 1,5 fois) plus élevée que chez les patients de sexe masculin.

Patients souffrant de fibrillation auriculaire : Les concentrations minimales et post-dose étaient en moyenne de 30 % (1,3 fois) plus élevées chez les femmes.

**Race :** Les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran ont été évalués suivant la prise de doses uniques et multiples chez des volontaires japonais et de race blanche. L'origine ethnique n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran. Il n'existe que des données limitées quant aux paramètres pharmacocinétiques chez les patients d'origine africaine.

**Insuffisance hépatique :** Aucun changement au niveau de l'exposition au dabigatran n'a été observé chez 12 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) comparativement à 12 témoins.

**Insuffisance rénale :** Suite à la prise d'une dose orale de dabigatran etexilate, on observe une corrélation directe entre l'exposition systémique au dabigatran et le degré d'atteinte rénale. Il a été démontré qu'une insuffisance rénale grave (ClCr-e <30 mL/min) augmentait de six fois l'exposition au dabigatran (voir CONTRE-INDICATIONS), alors qu'une atteinte rénale modérée (ClCr-e 30-50 mL/min) augmentait l'exposition de 2,7 fois.

Comparativement aux patients sans atteinte rénale (ClCr-e  $\geq$ 80 mL/min), dans le cadre de l'étude RE-LY, les patients présentant une atteinte rénale modérée (ClCr-e de 30-50 mL/min) ayant reçu une dose de 150 mg bid présentaient en moyenne des concentrations plasmatiques de dabigatran pré- et post-dose 2,2 fois et 1,8 fois plus élevées, respectivement, alors que ceux qui avaient reçu une dose de 110 mg bid présentaient en moyenne des concentrations plasmatiques de dabigatran pré- et post-dose 2,4 fois et 1,8 fois plus élevées, respectivement.

Dans l'étude RE-COVER, les patients présentant une atteinte rénale légère (ClCr >50- <80 mL/min) ou modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min) présentaient, en moyenne, des concentrations minimales de dabigatran à l'état d'équilibre 1,7 et 3,4 fois plus élevées que les patients dont la ClCr était supérieure à 80 mL/min.

Hémodialyse : Le dabigatran peut être éliminé par dialyse étant donné sa faible liaison aux protéines. Toutefois, l'expérience clinique démontrant l'utilité de cette approche est limitée (voir [Prise en charge des hémorragies](#)).

**Poids corporel :** Les concentrations minimales de dabigatran étaient environ 20 % inférieures chez les patients dont le poids corporel était supérieur à 100 kg comparativement à un poids de 50-100 kg. La majorité (80,8 %) des patients dans l'essai RE-LY étaient dans la catégorie de poids corporel supérieur ou égal à 50 et inférieur à 100 kg et aucune différence nette n'a été observée. Les données pour les patients dont le poids corporel était inférieur ou égal à 50 kg sont limitées.

**Cardioversion :** Un total de 1 255 sujets ont subi une cardioversion durant l'essai RE-LY, soit 409 (6,8 %) dans le groupe dabigatran etexilate à 110 mg, 415 (6,8 %) dans le groupe dabigatran etexilate à 150 mg et 431 (7,2 %) dans le groupe warfarine. L'incidence d'AVC survenant dans les 30 jours suivant la cardioversion était faible et semblable pour tous les groupes de traitement, c.-à-d. dabigatran etexilate à 110 mg (0,03 %), dabigatran etexilate à 150 mg (0,03 %) et warfarine (0,02 %) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Cardioversion](#)).

#### **Ablation par cathéter pour la fibrillation auriculaire :**

Une étude prospective exploratoire, multicentrique, en mode ouvert et à répartition aléatoire avec évaluation à l'insu des paramètres par un comité d'attestation central (RE-CIRCUIT) a été menée auprès de patients sous anticoagulant stable et admissibles au traitement par le dabigatran à 150 mg deux fois par jour. L'étude a comparé l'utilisation sans interruption de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour à un traitement ininterrompu par warfarine ajusté en fonction du RIN chez des patients atteints de fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante qui ont subi une ablation par cathéter. Parmi les 704 patients admis, 635 ont subi une ablation par cathéter (317 sous traitement ininterrompu par dabigatran et 318 sous traitement ininterrompu par warfarine). Tous les patients ont subi une échocardiographie trans-œsophagienne (TEE) avant l'ablation par cathéter. Le paramètre d'évaluation principal, soit un saignement majeur attesté selon les critères de l'*International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH), est survenu chez 5 patients (1,6 %) du groupe sous dabigatran etexilate et 22 patients (6,9 %) du groupe sous warfarine (différence de risque -5,3 %; IC à 95 % -8,4, -2,2;  $p=0,0009$ ). Il n'y a pas eu d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'embolie systémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT) (paramètre d'évaluation composé) dans le groupe sous dabigatran etexilate, alors qu'un événement (AIT) est survenu dans le groupe sous warfarine entre le moment de l'ablation et 8 semaines après celle-ci. Cette étude a démontré que le dabigatran etexilate était associé à une réduction significative du taux de saignement majeur comparativement à la warfarine ajustée en fonction du RIN, dans le contexte de l'ablation.

#### **Patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec endoprothèse :**

Une étude (Phase IIIb) prospective, en mode ouvert et à répartition aléatoire avec paramètres d'évaluation à l'insu visant à évaluer la bithérapie par dabigatran etexilate (110 mg ou 150 mg bid) et clopidogrel ou ticagrelor (antagoniste P2Y<sub>12</sub>) par rapport à une trithérapie par warfarine (ajustée à un RIN de 2,0 à 3,0) et clopidogrel ou ticagrelor et aspirine a été menée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire



ayant subi une ICP avec endoprothèse (RE-DUAL PCI). Les patients (n=2 725) ont été répartis au hasard entre la bithérapie par dabigatran etexilate à 110 mg bid, la bithérapie par dabigatran etexilate à 150 mg bid ou la trithérapie par warfarine. Dans le groupe recevant une trithérapie, la prise d'aspirine a été interrompue après 1 mois chez les patients chez qui une endoprothèse métallique avait été posée et après 3 mois chez les patients chez qui une endoprothèse à élution de médicaments avait été posée. Les patients âgés à l'extérieur des États-Unis ( $\geq 70$  ans pour le Japon,  $\geq 80$  ans pour tous les autres pays) ont été affectés au hasard au groupe sous bithérapie par dabigatran etexilate à 110 mg ou au groupe sous trithérapie par warfarine. Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant la survenue du premier saignement majeur ou non majeur pertinent sur le plan clinique, tel que défini par l'ISTH.

L'incidence du paramètre d'évaluation principal était de 15,4 % (151 patients) dans le groupe sous bithérapie par dabigatran etexilate à 110 mg comparativement à 26,9 % (264 patients) dans le groupe sous trithérapie par warfarine correspondant (RRI 0,52; IC à 95 % : 0,42, 0,63;  $p < 0,0001$  pour la non-infériorité et  $p < 0,0001$  pour la supériorité) et de 20,2 % (154 patients) dans le groupe sous bithérapie par dabigatran etexilate à 150 mg comparativement à 25,7 % (196 patients) dans le groupe sous trithérapie par warfarine (RRI 0,72; IC à 95 % 0,58, 0,88;  $p < 0,0001$  pour la non-infériorité). Les deux groupes sous bithérapie par dabigatran etexilate ont été associés à des taux d'hémorragie intracrânienne inférieurs à ceux observés dans le groupe sous trithérapie par warfarine correspondant : 0,3 % (3 patients) dans le groupe sous bithérapie par dabigatran etexilate à 110 mg comparativement à 1,0 % (10 patients) dans le groupe sous trithérapie par warfarine (RRI 0,30; IC à 95 % 0,08, 1,07;  $p = 0,064$ ) et à 0,1 % (1 patient) dans le groupe sous bithérapie par dabigatran etexilate à 150 mg comparativement à 1,0 % (8 patients) dans le groupe sous trithérapie par warfarine correspondant (RRI 0,12; IC à 95 % 0,02, 0,98;  $p = 0,047$ ). L'incidence du paramètre d'évaluation de l'efficacité composé de décès, événements thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou embolie systémique) ou revascularisation imprévue dans les deux groupes sous bithérapie par dabigatran etexilate combinés était non inférieure au groupe sous trithérapie par warfarine (13,7 % vs 13,4 %, respectivement; RRI 1,04; IC à 95 % : 0,84, 1,29;  $p = 0,0047$  pour la non-infériorité).

Cette étude a démontré que la bithérapie par dabigatran etexilate et un antagoniste P2Y<sub>12</sub>, réduisait significativement le risque de saignement par rapport à la trithérapie par warfarine, avec non-infériorité pour les événements thromboemboliques combinés, chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ayant subi une ICP avec endoprothèse.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Entreposer à une température de 15 à 30 °C. Garder le médicament dans son emballage original afin de le protéger de l'humidité.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Entreposer dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Au retrait d'une capsule de la plaquette alvéolée, suivre les instructions ci-dessous :

- Détacher une alvéole de la plaquette alvéolée le long de la ligne perforée.
- Enlever la pellicule en aluminium, puis retirer la capsule.
- Il ne faut pas percer la pellicule avec la capsule.

Au moment de retirer une capsule du flacon, suivre les instructions ci-dessous :

- Pour retirer le capuchon, pousser sur celui-ci en tournant.
- Une fois la capsule retirée du flacon, remettre le capuchon en place et refermer hermétiquement le flacon dès que la dose est prise.

Entreposer les capsules dans l'emballage original afin de les protéger de l'humidité.

Ne pas placer les capsules dans un pilulier, sauf si les capsules peuvent demeurer dans l'emballage original.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Capsules HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) à 75, à 110 et à 150 mg.

Capsule à 75 mg : 86,48 mg de mésilate de dabigatran etexilate équivalent à 75 mg de dabigatran etexilate sous forme de base. Capsule d'hydroxypropylméthylcellulose comportant une coiffe opaque blanche et un corps opaque blanc de taille 2 remplie de granules jaunâtres. Le logo de Boehringer Ingelheim est imprimé sur la coiffe et la mention « R75 » sur le corps de la capsule.

Capsule à 110 mg : 126,83 mg de mésilate de dabigatran etexilate équivalent à 110 mg de dabigatran etexilate sous forme de base. Capsule d'hydroxypropylméthylcellulose comportant une coiffe opaque de couleur bleu pâle et un corps opaque de couleur bleu pâle de taille 1 remplie de granules jaunâtres. Le logo de Boehringer Ingelheim est imprimé sur la coiffe et la mention « R110 » sur le corps de la capsule.

Capsule à 150 mg : 172,95 mg de mésilate de dabigatran etexilate équivalent à 150 mg de dabigatran etexilate sous forme de base. Capsule d'hydroxypropylméthylcellulose comportant une coiffe opaque de couleur bleu pâle et un corps opaque blanc de taille 0 remplie de granules jaunâtres. Le logo de Boehringer Ingelheim est imprimé sur la coiffe et la mention « R150 » sur le corps de la capsule.

***Ingrédients non médicinaux*** : acacia, acide tartrique, diméticone 350, hydroxypropylcellulose, hypromellose.

La coque de la capsule HPMC contient : carmin d'indigo (132), carraghénane, chlorure de potassium, dioxyde de titane, eau purifiée, hypromellose.

L'encre d'impression contient : hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, 1,2-propylèneglycol, shellac.

**Conditionnement :** Bandes de plaquettes alvéolées en aluminium comprenant 10 capsules HPMC chacune.

Boîtes renfermant 1, 3 ou 6 bandes de plaquettes alvéolées (10, 30 ou 60 capsules HPMC).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination propre : Dabigatran etexilate (INN).

Le promédicament dabigatran etexilate est utilisé sous sa forme saline, mésilate de dabigatran etexilate (BIBR 1048 MS).

Dénomination chimique :

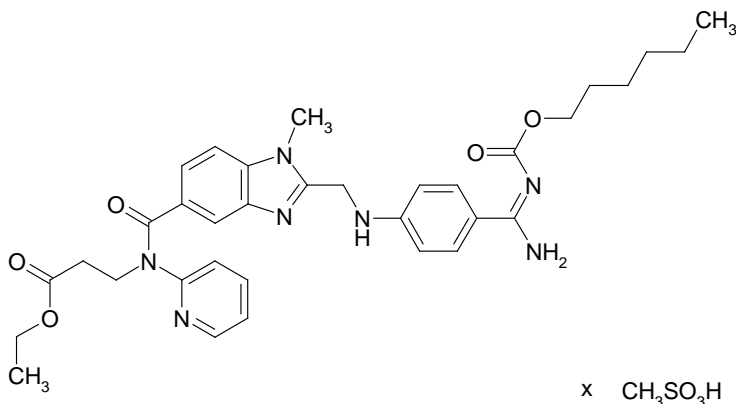
(INN) - Éthyl 3-[[[2-[[[4-[[[(hexyloxy)carbonyl]amino]iminométhyl]phényl]amino]méthyl]-1-méthyl-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl](pyridin-2-yl)amino] propanoate.

(IUPAC) - Éthyl N-{{2-({4-((E)-amino{[(hexyloxy)carbonyl]imino}méthyl)phényl]amino}méthyl)-1-méthyl-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl}-N-pyridin-2-yl-β-alaninate méthanesulfonate.

(nom CAS) - bêta-Alanine, N-[[2-[[[4-[[[(hexyloxy)carbonyl]amino]iminométhyl]phényl]amino]méthyl]-1-méthyl-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-N-2-pyridinyl-, éthyl ester, méthanesulfonate.

Formule et masse moléculaires :  $C_{34}H_{41}N_7O_5 \cdot CH_4SO_3$   
723,86 g/mol (sel) et 627,75 g/mol (base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Chiralité :	Le mésilate de dabigatran etexilate n'a aucun atome chiral et, par conséquent, ne forme pas d'énantiomères. Des isomères géométriques (tautomères) sont possibles.
Apparence physique :	Poudre jaunâtre-blanchâtre à jaune. Cristaux en forme de bâtonnet.
Point de fusion :	180 ± 3 °C (ACD : 10 K min <sup>-1</sup> vitesse d'échauffement)
Constantes de dissociation :	pKa1 = 4,0 ± 0,1 pKa2 = 6,7 ± 0,1
Coefficient de partage apparent :	Le coefficient de partage de la forme neutre (base libre) est logP = 3,8
Hygroscopicité :	Non hygroscopique
Profil pH-solubilité :	La solubilité est grandement fonction du pH; solubilité accrue à un pH acide. La solubilité dans l'eau est de 1,8 mg/mL

**Tableau 21** : Solubilité du mésilate de dabigatran etexilate dans des solvants organiques

Méthanol	hautement soluble (>250 mg/mL)
Éthanol	soluble (environ 50 mg/mL)
Isopropanol	modérément soluble (environ 10 mg/mL)
Acétone	très peu soluble (environ 0,3 mg/mL)
Acétate d'éthyle, toluène, n-hexane et éther isopropylique	pratiquement insoluble (<0,1 mg/mL)

## ESSAIS CLINIQUES

### Prévention des TEV par suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou

**Tableau 22 : Sommaire des données démographiques des patients participant aux études cliniques de Phase III sur la prévention primaire de la TEV à la suite d'une chirurgie orthopédique majeure**

Étude	Plan de l'étude	Posologie*, voie d'administration et durée	Nombre de sujets n = nombre (dose)**	Âge moyen	Sexe
RE-NOVATE	Répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles – Arthroplastie totale de la hanche	Dabigatran etexilate à 220 mg q.d. Dabigatran etexilate à 150 mg q.d. Énoxaparine à 40 mg q.d. Pendant 28 à 42 jours	n=1 157 (D220) n=1 174 (D150) n=1 162 (E) n=3 494 (total)	Âge moyen = 64	Femmes 54 % Hommes 46 %
RE-MODEL	Répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles - Arthroplastie totale du genou	Dabigatran etexilate à 220 mg q.d. Dabigatran etexilate à 150 mg q.d. Énoxaparine à 40 mg q.d. Pendant 6 à 10 jours	n= 693 (D220) n=708 (D150) n= 699 (E) n=2 100 (total)	Âge moyen = 69	Femmes 65 % Hommes 35 %
RE-MOBILIZE	Répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles - Arthroplastie totale du genou	Dabigatran etexilate à 220 mg q.d. Dabigatran etexilate à 150 mg q.d. Énoxaparine à 30 mg bid Pendant 12 à 15 jours	n=862 (D220) n=877 (D150) n=876 (E) n=2 615 (total)	Âge moyen = 66	Femmes 56 % Hommes 44 %

\* Doses de dabigatran etexilate – 220 mg q.d. et 150 mg q.d. : traitement instauré à raison d'une demi-dose la journée de la chirurgie.

Dose d'énoxaparine – 40 mg q.d. : traitement instauré la veille de la chirurgie; 30 mg bid 12 à 24 heures après la chirurgie.

\*\*D220 – Dabigatran etexilate à 220 mg

D150 – Dabigatran etexilate à 150 mg

E – Énoxaparine

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient identiques dans tous les essais de Phase III; l'âge moyen était de plus de 65 ans, les femmes représentaient 60 % de la population à l'étude et l'IMC moyen était de plus de 29. Certains des sous-groupes de patients importants exclus par le protocole comprenaient : patients présentant une maladie hépatique connue avec impact possible sur la survie ou une élévation, par rapport à la

valeur de départ, des résultats aux tests de la fonction hépatique plus de 2 fois la LSN, patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr-e <30 mL/min), patientes enceintes ou pouvant le devenir dans le cadre de l'essai, et les patients de moins de 40 kg.

Tous les essais de Phase III étaient des études de non-infériorité. Le paramètre principal d'efficacité prédéterminé était la mortalité totale liée à la TEV et de toutes causes confondues. Une méta-analyse prédéterminée du paramètre d'évaluation composé de TEV majeure et de décès dus à la TEV incluant les trois essais de Phase III a démontré qu'il n'existait aucune différence cliniquement pertinente en termes de ce paramètre entre les 3 schémas thérapeutiques évalués dans le cadre de ce programme.

**Tableau 23 : Analyse de la mortalité totale liée à la TEV et de toutes causes confondues durant la période de traitement pour l'ensemble d'analyse intégral (EAI)\* dans les études de Phase III dans le contexte de la chirurgie orthopédique**

Étude	Traitement <sup>†</sup>	EAI*	Incidence (%)	Différence en % IC à 95 % (%) <sup>a</sup>	Différence vs énoxaparine		
					Borne inférieure de l'IC à 95 % placebo-énoxaparine	Effet de l'énoxaparine préservé <sup>b,c</sup> (%)	Valeur p <sup>a</sup>
RE-NOVATE	DE à 220 mg	880	53 (6,0)	-0,7 (-2,9, 1,6)	23,0 %	93,0	<0,0001
	DE à 150 mg	874	75 (8,6)	1,9 (-0,6, 4,4)	23,0 %	81,0	<0,0001
	Énox. à 40 mg q.d.	897	60 (6,7)				
RE-MODEL	DE à 220 mg	503	183 (36,4)	-1,3 (-7,3, 4,6)	27,7 %	83,3	0,0003
	DE à 150 mg	526	213 (40,5)	2,8 (-3,1, 8,7)	27,7 %	68,5	0,0173
	Énox. à 40 mg q.d.	512	193 (37,7)				
RE-MOBILIZE	DE à 220 mg	604	188 (31,1)	5,8 (0,8, 10,8)	27,7 %	61,1	0,0895
	DE à 150 mg	649	219 (33,7)	8,4 (3,4, 13,3)	27,7 %	51,8	0,3749
	Énox. à 30 mg bid	643	163 (25,3)				
RE-NOVATE et RE-MODEL	DE à 220 mg	1383	236 (17,1)	-0,7 (-2,9, 1,4)			
	DE à 150 mg	1400	288 (20,6)	2,0 (-0,3, 4,3)			
	Énox à 40 mg q.d.	1409	253 (18,0)				
RE-NOVATE, RE-MODEL et RE-MOBILIZE	DE à 220 mg	1987	424 (21,3)	0,2 <sup>e</sup> (-1,7, 2,2)			
	DE à 150 mg	2049	507 (24,7)	3,1 <sup>e</sup> (1,1, 5,2)			

	Énox.	2052	416 (20,3)		
--	-------	------	---------------	--	--

+ DE = Dabigatran etexilate, Énox. = Énoxaparine.

\* Ensemble d'analyse intégral

a Probabilité d'évaluation de la différence vs énoxaparine > différence minimale importante (DMI).

b Calculé comme étant [borne inférieure (placebo-énoxaparine) – borne supérieure (dabigatran-énoxaparine)] / borne inférieure (placebo-énoxaparine).

c La DMI était définie pour préserver les 2/3 de l'ampleur de l'effet de l'énoxaparine fondé sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %. La DMI était de 9,2 % pour RE-MODEL, de 7,7 % pour RE-NOVATE et de 9,2 % pour RE-MOBILIZE.

Les paramètres d'évaluation secondaires prédéterminés de chacun des essais de Phase III étaient le paramètre composé des TEV majeures et des décès liés aux TEV, ainsi que chacun des composants individuels des deux paramètres d'évaluation composés : mortalité totale liée à la TEV et de toutes causes confondues et TEV majeure et la mortalité liée à la TEV.

**Tableau 24 : Analyse de la TEV majeure et de la mortalité liée à la TEV durant la période de traitement en échelle du rapport de risques pour les EAI-majeurs dans le cadre des études de Phase III dans le contexte de la chirurgie orthopédique et sommaire des composants individuels contribuant à la TEV majeure et à la mortalité liée à la TEV durant la période de traitement pour les EAI-majeurs dans les études de Phase III dans le contexte de la chirurgie orthopédique**

Étude	Traitement <sup>+</sup>	EAI – majeur *	Incidence N (%)	TVP proximale N (%)	EP N (%)	Décès liés à la TEV <sup>#</sup> N (%)	Rapport de risques IC à 95 % (%)
RE-NOVATE	DE à 220 mg	909	28 (3,1)	22 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,78 (0,48, 1,27)
	DE à 150 mg	888	38 (4,3)	35 (3,9)	1 (0,2)	1 (0,2)	1,09 (0,70, 1,70)
	Énox. à 40 mg q.d.	917	36 (3,9)	33 (3,6)	3 (0,3)	0 (0,0)	
RE-MODEL	DE à 220 mg	506	13 (2,6)	13 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,73 (0,36, 1,47)
	DE à 150 mg	527	20 (3,8)	18 (3,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	1,08 (0,58, 2,01)
	Énox. à 40 mg q.d.	511	18 (3,5)	17 (3,3)	0 (0,0)	1 (0,2)	
RE-MOBILIZE	DE à 220 mg	618	21 (3,4)	14 (2,3)	6 (1,0)	1 (0,2)	1,51 (0,79, 2,91)
	DE à 150 mg	656	20 (3,0)	20 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,36 (0,70, 2,63)
	Énox. à 30 mg bid	668	15 (2,2)	10 (1,5)	5 (0,7)	0 (0,0)	
RE-NOVATE et RE-MODEL	DE à 220 mg	1 415	41 (2,9)	35 (2,5)	5 (0,4)	1 (0,1)	0,77 (0,51, 1,14)
	DE à 150 mg	1 415	58 (4,1)	53 (3,7)	1 (0,2)	4 (0,3)	1,09 (0,76, 1,56)



	Énox. à 40 mg q.d.	1 428	54 (3,8)	50 (3,5)	3 (0,2)	1 (0,1)	
RE-NOVATE, RE-MODEL et RE-MOBILIZE	DE à 220 mg	2 033	62 (3,0)	49 (2,4)	11 (0,5)	2 (0,1)	0,92 (0,66, 1,30)
	DE à 150 mg	2 071	78 (3,8)	73 (3,5)	1 (0,0)	4 (0,2)	1,14 (0,83, 1,57)
	Énox.	2 096	69 (3,3)	60 (2,9)	8 (0,4)	1 (0,0)	

+ DE = Dabigatran etexilate, Énox. = Énoxaparine.

\* Ensemble d'analyse intégral - Majeurs

# Les patients n'ont été inclus dans le calcul qu'une seule fois dans la catégorie la plus grave selon l'ordre : décès > EP > TVP proximale.

**Tableau 25 : Incidence de saignement majeur et de saignement de toutes causes confondues par traitement dans les essais de Phase III (RE-MODEL, RE-NOVATE et RE-MOBILIZE)**

Essai	Dabigatran etexilate à 220 mg	Dabigatran etexilate à 150 mg	Énoxaparine
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités - N	1 146	1 163	1 154 *
Nombre de cas de saignement majeur – N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (genou)			
Patients traités - N	679	703	694 *
Nombre de cas de saignement majeur – N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)
RE-MOBILIZE (genou)			
Patients traités - N	857	871	868 **
Nombre de cas de saignement majeur – N (%)	5 (0,6)	5 (0,6)	12 (1,4)

\* Dose d'énoxaparine de 40 mg, 1 f.p.j.

\*\* Dose d'énoxaparine de 30 mg, 2 f.p.j.

### **Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire (EP)**

**Tableau 26 : Sommaire des essais cliniques sur le traitement de la TVP/EP aigus**

Étude	Plan de l'étude	Population de patients	Durée du traitement <sup>2</sup>	Groupes de traitement
RE-COVER	Répartition aléatoire, groupes parallèles, double insu, contrôlée par témoin actif	Patients présentant une TVP symptomatique aiguë et/ou une EP symptomatique aiguë admissibles à une anticoagulothérapie de ≥ 6 mois	6 mois	Patients randomisés : 1 281 (DE), 1 283 (W) Patients traités <sup>1</sup> : 1 274 (DE), 1 265 (W)

Étude	Plan de l'étude	Population de patients	Durée du traitement <sup>2</sup>	Groupes de traitement
RE-COVER II	Répartition aléatoire, groupes parallèles, double insu, contrôlée par témoin actif	Patients présentant une TVP symptomatique aiguë et/ou une EP symptomatique aiguë admissibles à une anticoagulothérapie de ≥6 mois	6 mois	Patients randomisés : 1 293 (DE), 1 296 (W) Patients traités <sup>1</sup> : 1 279 (DE), 1 289 (W)

<sup>1</sup> Nombre de patients ayant pris au moins une dose de tout médicament à l'étude (c.-à-d., les patients de l'ensemble d'analyse intégral)

<sup>2</sup> Le traitement durant les études sur le traitement de la TVP/EP aiguë comportait une période à simple placebo et une période avec prise orale seulement (période à double placebo).

DE – Dabigatran etexilate

W – warfarine (RIN cible de 2,0-3,0)

Les données cliniques indiquent que le dabigatran etexilate est un traitement sûr et efficace de la TVP et/ou de l'embolie pulmonaire. Deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles, à plan identique, RE-COVER et RE-COVER II, avaient pour but de comparer le dabigatran etexilate (150 mg deux fois par jour) à la warfarine (RIN cible de 2,0 à 3,0) chez des patients présentant une TVP en phase aiguë ou une embolie pulmonaire aiguë. Ces études avaient comme objectif principal de déterminer si le dabigatran était non inférieur à la warfarine en termes de réduction de la manifestation du paramètre d'évaluation principal, soit le paramètre composé de TVP et/ou d'embolie pulmonaire symptomatiques récurrentes et de décès causés par une TVP et/ou une embolie pulmonaire symptomatiques récurrentes durant la période de traitement de courte durée de 6 mois.

Dans les études RE-COVER et RE-COVER II regroupées, un total de 5 153 patients ont été randomisés et 5 107 patients ont été traités. La plupart des patients étaient de race blanche (86,1 %).

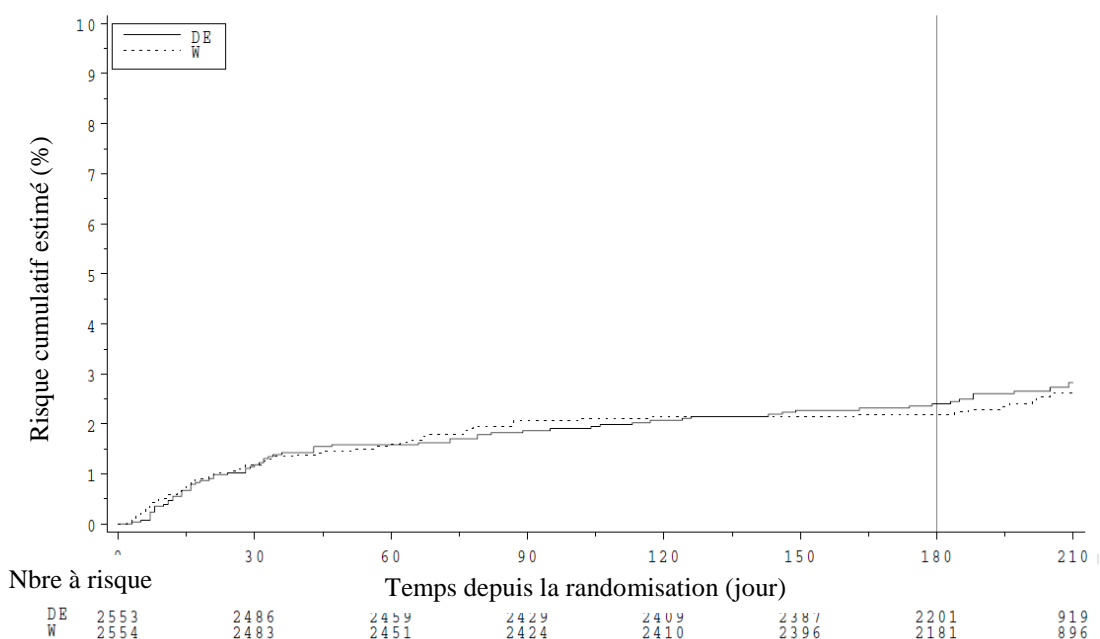
**Tableau 27 : Caractéristiques des patients selon l'étude et le médicament à l'étude assigné**

	RE-COVER, RE-COVER II	
	Dabigatran etexilate	Warfarine
Nombre de patients (période à double placebo)	N=2 553 (100,0)	N=2 554 (100,0)
Moyenne d'âge en années ± écart-type (ÉT)	54,8±16,0	54,7±16,2
Sexe (féminin) - N (%)	1 033 (40,5)	1 033 (40,4)
Clairance de la créatinine estimée N/(mL/min) ‡	2 525/107,0	2 533/105,8
Patients présentant un événement admissible [N (%)]		
EP symptomatique et TVP symptomatique	226 (8,9)	240 (9,4)
EP symptomatique seulement	569 (22,3)	567 (22,2)
TVP symptomatique seulement	1 755 (68,7)	1 744 (68,3)
Immobilisation - N (%)	366 (14,3)	381 (14,9)

	<b>RE-COVER, RE-COVER II</b>	
	Dabigatran etexilate	Warfarine
Thrombophilie - N (%)	209 (8,2)	199 (7,8)
Cancer évolutif à n'importe quel moment - N (%)	173 (6,8)	162 (6,3)
Coronaropathie - N (%)	165 (6,5)	184 (7,2)
Diabète sucré - N (%)	238 (9,3)	224 (8,8)
Hypertension - N (%)	921 (36,1)	892 (34,9)

La durée du traitement par une dose fixe de dabigatran était de 174,0 jours sans surveillance de la coagulation. La durée médiane dans la marge thérapeutique (RIN de 2,0 à 3,0) était de 60,6 % pour les patients randomisés dans le groupe warfarine. Les médicaments concomitants comprenaient : vasodilatateurs (28,5 %), agents agissant sur le système rénine-angiotensine (24,7 %), agents hypolipémiants (19,1 %), bêta-bloquants (14,8 %), bloqueurs des canaux calciques (9,7 %), AINS (21,7 %), AAS (9,2 %), agents antiplaquettaires (0,7 %), inhibiteurs de la P-gp (2,0 %) (vérapamil 1,2 % et amiodarone 0,4 %).

Les études RE-COVER et RE-COVER II ont montré que, chez des patients présentant une TVP aiguë et/ou une embolie pulmonaire aiguë ayant reçu un traitement initial par voie parentérale pendant au moins 5 jours, le traitement par dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour était non inférieur au traitement par warfarine (valeurs  $p$  pour la non-infériorité : RE-COVER  $p < 0,0001$ , RE-COVER II  $p = 0,0002$ ). L'incidence des événements hémorragiques (événements hémorragiques majeurs, événements hémorragiques majeurs ou pertinents sur le plan clinique et tous événements hémorragiques confondus) était significativement moins élevée chez les patients ayant reçu le dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour comparativement aux patients ayant reçu la warfarine.



**Figure 1 : Temps avant la première TEV attestée et le premier décès dû à une TEV attesté jusqu'à la fin de la période post-traitement pour les études RE-COVER et RE-COVER II regroupées**

**Tableau 28 : Analyse des paramètres d'efficacité principaux et secondaires des études RE-COVER et RE-COVER II (regroupées) [ensemble d'analyse intégral]**

	<b>Dabigatran etexilate à 150 mg</b>	<b>Warfarine</b>
Patients, N (%)	2 553 (100,0)	2 554 (100,0)
<b>Récurrence de TEV symptomatique* et décès lié à une TEV</b>	<b>68 (2,7)</b>	<b>62 (2,4)</b>
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	<b>1,09 (0,77-1,54)</b>	
Paramètres d'efficacité secondaires, N (%) [IC à 95 %]		
Récurrence de TEV symptomatique et décès toutes causes confondues	109 (4,3) [3,52-5,13]	104 (4,1) [3,34-4,91]
TVP symptomatique	45 (1,8) [1,29-2,35]	39 (1,5) [1,09-2,08]
EP symptomatique	27 (1,1) [0,70-1,54]	26 (1,0) [0,67-1,49]
Décès dus à une TEV	4 (0,2) [0,04-0,40]	3 (0,1) [0,02-0,34]
Décès toutes causes confondues	51 (2,0) [1,49-2,62]	52 (2,0) [1,52-2,66]

\*La TEV comprend la TVP et/ou l'EP

Les événements ont été considérés jusqu'à la fin de la période post-traitement.

**Tableau 29 : Sommaire de tous les essais cliniques appuyant l'indication de la prévention de la récurrence de TVP/EP**

Étude	Plan de l'étude	Population de patients	Durée du traitement	Groupes de traitement
RE-MEDY	Répartition aléatoire, groupes parallèles, double insu, contrôlée par témoin actif	TVP dans la jambe ou EP, traitée au moyen d'une anticoagulothérapie approuvée ou participation à l'étude RE-COVER	Durée médiane du traitement de 6 à 36 mois, période avec prise par voie orale seulement – 534 jours	Patients randomisés – 1 435 (DE) 1 431 (W)  Patients traités <sup>1</sup> - 1 430 (DE), 1 426 (W)
RE-SONATE	Répartition aléatoire, groupes parallèles, double insu, contrôlée par placebo	Prévention de longue durée d'une récurrence de thromboembolie veineuse (TEV) symptomatique	Durée médiane du traitement de 6 à 18 mois – 182 jours	Patients randomisés - 685 (DE), 668 (P) Patients traités <sup>1</sup> - 681 (DE), 662 (P)

<sup>1</sup> Nombre de patients ayant pris au moins une dose de tout médicament à l'étude (c.-à-d., les patients de l'ensemble d'analyse intégral)

DE – Dabigatran etexilate

W – warfarine (RIN cible de 2,0-3,0)

P- placebo

Les données cliniques ont montré que le dabigatran etexilate est un traitement sûr et efficace de la récurrence de la TVP et/ou de l'embolie pulmonaire. Deux études à répartition aléatoire, à groupes parallèles et à double insu, RE-MEDY et RE-SONATE, ont été menées auprès de patients ayant déjà reçu une anticoagulothérapie.

**Tableau 30 : Caractéristiques des patients selon l'étude et le médicament à l'étude assigné**

Caractéristiques	RE-MEDY		RE-SONATE	
	Dabigatran	Warfarine	Dabigatran	Placebo
	(N=1 430)	(N=1 426)	(N=681)	(N=662)
Moyenne d'âge en années ± écart-type (ÉT)	55,4±15,0	53,9±15,3	56,1±15,5	55,5±15,1
Sexe (féminin) - N (%)	559 (39,1)	555 (38,9)	300 (44,1)	298 (45,0)
Clairance de la créatinine estimée (mL/min) ±ÉT ‡	104,2±38,6	106,6±37,9	99,6±35,8	101,2±37,1
Patients présentant un événement admissible [N (%)]				
EP symptomatique et TVP symptomatique	167 (11,7)	168 (11,8)	59 (8,7)	45 (6,8)
EP symptomatique seulement	324 (22,7)	335 (23,5)	192 (28,2)	181 (27,3)
TVP symptomatique seulement	938 (65,6)	922 (64,7)	430 (63,1)	436 (65,9)
Immobilisation - N (%)	94 (6,6)	105 (7,4)	53 (7,8)	36 (5,4)
Thrombophilie - N (%)	262 (18,3)	263 (18,4)	87 (12,8)	68 (10,3)
Cancer évolutif à n'importe quel moment - N (%)	88 (6,2)	105 (7,4)	58 (8,5)	46 (6,9)

Caractéristiques	RE-MEDY		RE-SONATE	
	Dabigatran	Warfarine	Dabigatran	Placebo
	(N=1 430)	(N=1 426)	(N=681)	(N=662)
Coronaropathie - N (%)	120 (8,4)	87 (6,1) &	43 (6,3)	38 (5,7)
Diabète sucré - N (%)	150 (10,5)	108 (7,6)**	57 (8,4)	50 (7,6)
Hypertension - N (%)	582 (40,7)	520 (36,5) &	281 (41,3)	240 (36,3)

‡ La clairance de la créatinine a été estimée au moyen de la formule Cockcroft-Gault.

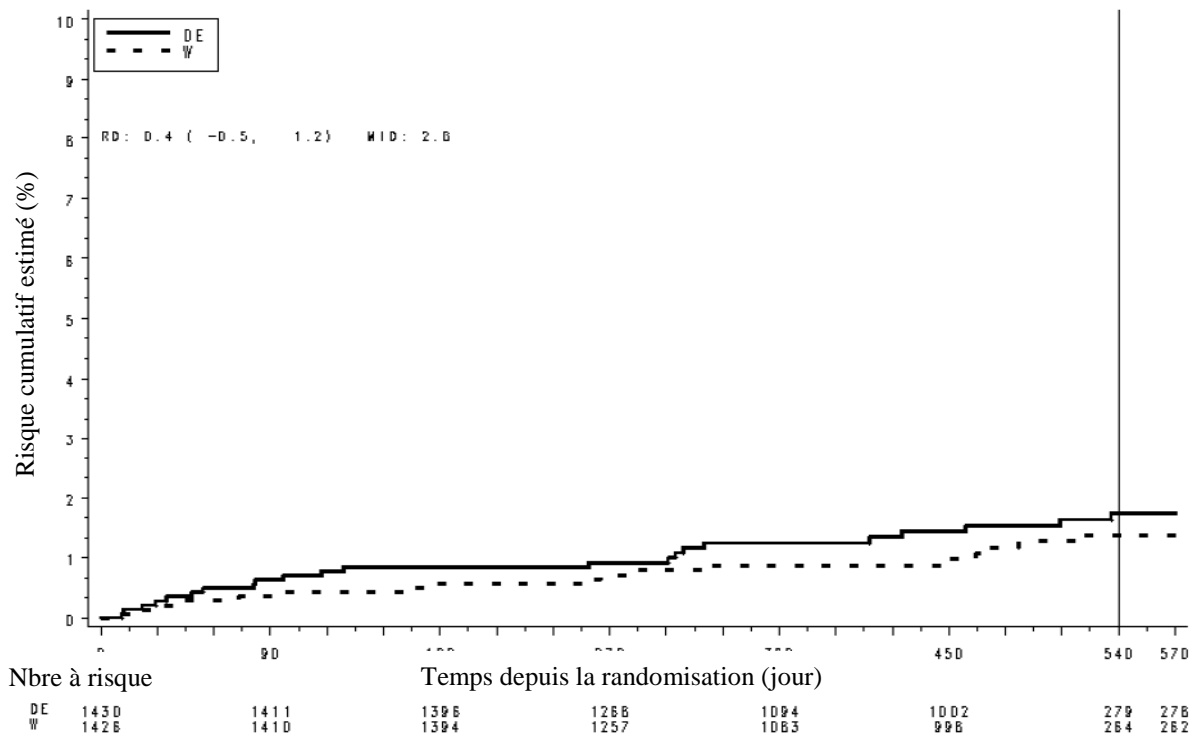
&  $p=0,02$  pour la différence entre le groupe dabigatran et le groupe warfarine, test du chi carré.

\*\*  $p=0,007$  pour la différence entre le groupe dabigatran et le groupe warfarine, test du chi carré.

L'étude RE-MEDY, contrôlée par la warfarine, a été menée auprès de patients ayant déjà reçu un traitement pendant 3 à 12 mois et nécessitant une anticoagulothérapie additionnelle. L'étude RE-MEDY avait pour but de comparer l'innocuité et l'efficacité du dabigatran etexilate pris par voie orale (150 mg deux fois par jour) à celles de la warfarine (RIN cible de 2,0 à 3,0) pour le traitement à long terme et la prévention d'une récurrence de TVP symptomatique et/ou d'embolie pulmonaire symptomatique. Un total de 2 866 patients ont été randomisés, et 2 856 patients ont été traités. La plupart des patients étaient de race blanche (90,1 %). Les médicaments concomitants comprenaient : agents agissant sur le système rénine-angiotensine (27,9 %), vasodilatateurs (26,7 %), agents hypolipémiants (20,6 %), AINS (18,3 %), bêta-bloquants (16,3 %), bloqueurs des canaux calciques (11,1 %), AAS (7,7 %), inhibiteurs de la P-gp (2,7 %; vérapamil, 1,2 %, amiodarone, 0,7 %), agents antiplaquettaires (0,9 %). La durée du traitement par le dabigatran etexilate variait entre 6 et 36 mois (durée médiane de 534 jours). La durée médiane dans la marge thérapeutique (RIN de 2,0 à 3,0) était de 64,9 % pour les patients randomisés pour recevoir le traitement par warfarine.

Les patients ayant terminé leur participation aux études sur le traitement de la TVP/EP en phase aiguë (RE-COVER OU RE-COVER II) étaient également admissibles à participer à l'étude RE-MEDY.

Dans l'étude RE-MEDY, quelques patients (2,7 %) ont mentionné l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp : le vérapamil (1,2 %) et l'amiodarone (0,7 %) étaient les plus fréquents.



**Figure 2 : Temps écoulé avant la première TEV attestée et le premier décès lié à une TEV attesté jusqu'à la fin de la période prévue de traitement durant l'étude RE-MEDY**

L'étude RE-MEDY a montré que le traitement par le dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour était non inférieur à celui par la warfarine ( $p=0,0135$  pour la non-infériorité). L'incidence des événements hémorragiques (événements hémorragiques majeurs ou événements hémorragiques pertinents sur le plan clinique; tous événements hémorragiques confondus) était nettement moins élevée chez les patients ayant reçu le dabigatran etexilate comparativement aux patients ayant reçu la warfarine.

**Tableau 31 : Analyse des paramètres d'efficacité principaux et secondaires de l'étude RE-MEDY [ensemble d'analyse intégral]**

	Dabigatran etexilate à 150 mg	Warfarine
Patients, N (%)	1 430 (100,0)	1 426 (100,0)
<b>TEV symptomatique récurrente* et décès lié à une TEV</b>	<b>26 (1,8)</b>	<b>18 (1,3)</b>
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	1,44 (0,78, 2,64)	
Valeur $p$ (non-infériorité)	0,0135	
<b>Patients ayant présenté un événement après 18 mois</b>	<b>22</b>	<b>17</b>
Risque cumulatif après 18 mois (%)	1,7	1,4
Différence de risque vs warfarine (%) (IC à 95 %)	0,4 (-0,5, 1,2)	
Valeur $p$ (non-infériorité)	<0,0001	
Paramètres d'efficacité secondaires, N (%) [IC à 95 %]		

	Dabigatran etexilate à 150 mg	Warfarine
Patients, N (%)	1 430 (100,0)	1 426 (100,0)
TEV symptomatique récurrente et décès toutes causes confondues	42 (2,9) [2,12, 3,95]	36 (2,5) [1,77, 3,48]
TVP symptomatique	17 (1,2) [0,69, 1,90]	13 (0,9) [0,49, 1,55]
EP symptomatique	10 (0,7) [0,34, 1,28]	5 (0,4) [0,11, 0,82]
Décès liés à une TEV	1 (0,1) [0,00, 0,39]	1 (0,1) [0,00, 0,39]
Décès toutes causes confondues	17 (1,2) [0,69, 1,90]	19 (1,3) [0,80, 2,07]

\* La TEV comprend la TVP et/ou l'EP

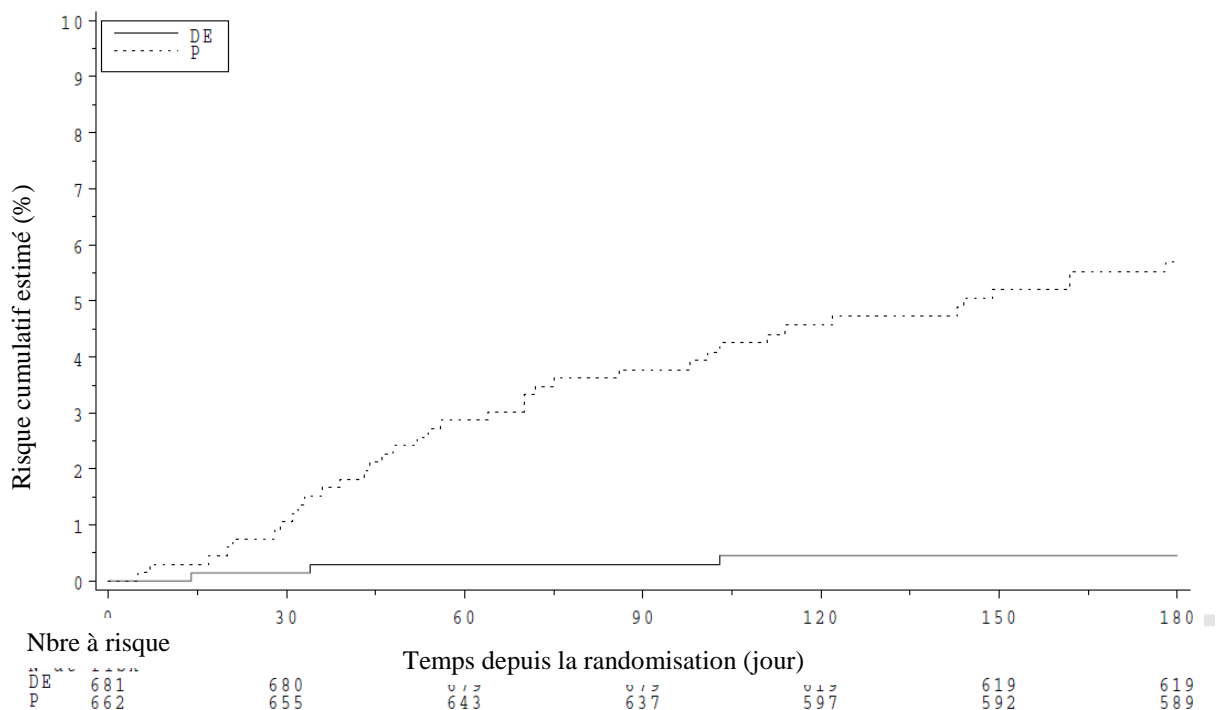
Les événements ont été considérés jusqu'à la fin de la période post-traitement.

L'étude contrôlée par placebo RE-SONATE avait pour but d'évaluer la supériorité du dabigatran etexilate par rapport au placebo en termes de prévention d'une récurrence de TVP symptomatique ou d'embolie pulmonaire symptomatique chez des patients ayant déjà reçu un traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK) pendant 6 à 18 mois. Le traitement prévu était la prise de dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour pendant 6 mois sans surveillance de la coagulation.

Les événements indicatifs au début de l'étude étaient : TVP 64,5 %, EP 27,8 %, EP et TVP 7,7 %. Un total de 1 353 patients ont été randomisés et 1 343 patients ont été traités. Caractéristiques de base des patients : âge moyen de 55,8 ans, 55,5 % d'hommes, 89,0 % de race blanche, 9,3 % d'origine asiatique, 1,7 % de race noire. Médicaments concomitants : agents agissant sur le système rénine-angiotensine (28,7 %), vasodilatateurs (19,4 %), agents hypolipémiant (17,9 %), bêta-bloquants (18,5 %), bloqueurs des canaux calciques (8,9 %), AINS (12,1 %), AAS (8,3 %), agents antiplaquettaires (0,7 %) et inhibiteurs de la P-gp (1,7 %) (vérapamil 1,0 % et amiodarone 0,3 %).

Les patients ayant terminé les études sur le traitement de la TEV étaient également admissibles à participer à cette étude, si le rapport entre le risque et les bienfaits d'une anticoagulation supplémentaire était jugé équilibré.





**Figure 3 : Temps écoulé avant la première TEV attestée et le premier décès dû à une TEV attesté jusqu'à la fin de la période prévue de traitement durant l'étude RE-SONATE**

L'étude RE-SONATE a montré que le dabigatran etexilate était supérieur au placebo en termes de prévention d'événements récurrents et symptomatiques de TVP/EP, y compris les décès d'origine inexplicée, et ce, avec une réduction du risque de 92 % durant la période de traitement ( $p < 0,0001$ ). Toutes les analyses secondaires et de sensibilité du paramètre d'évaluation principal et tous les paramètres d'évaluation secondaires ont démontré la supériorité du dabigatran etexilate par rapport au placebo. Les taux d'événements hémorragiques majeurs ainsi que des événements hémorragiques majeurs et pertinents sur le plan clinique combinés étaient significativement plus élevés chez les patients ayant reçu le dabigatran etexilate comparativement à ceux ayant reçu le placebo.

Cette étude comportait une période de suivi par observation de 12 mois après la fin du traitement. Après l'interruption du médicament à l'étude, l'effet s'est maintenu jusqu'à la fin de la période de suivi, ce qui indique que l'effet thérapeutique initial du dabigatran etexilate était soutenu. Aucun effet de rebond n'a été observé. À la fin de la période de suivi, l'incidence de TEV chez les patients ayant reçu le dabigatran etexilate était de 6,9 % comparativement à 10,7 % dans le groupe placebo (rapport des risques instantanés de 0,61 (0,42-0,88),  $p = 0,0082$ ).

**Tableau 32 : Analyse des paramètres d'efficacité principal et secondaires de l'étude RE-SONATE [ensemble d'analyse intégral]**

	Dabigatran etexilate à 150 mg	Placebo
Patients, N (%)	681 (100,0)	662 (100,0)
<b>Récurrence de TEV symptomatique* et décès liés à une TEV#</b>	<b>3 (0,4)</b>	<b>37 (5,6)</b>
Rapport des risques instantanés	0,08	
IC à 95 % (valeur <i>p</i> pour la supériorité)	0,02, 0,25 (<0,0001)	
Paramètres d'efficacité secondaires, N (%) [IC à 95 %]		
Récurrence de TEV symptomatique et décès toutes causes confondues	3 (0,4) [0,09, 1,28]	37 (5,6) [3,97, 7,62]
TVP symptomatique	2 (0,3) [0,04, 1,06]	23 (3,5) [2,21, 5,17]
EP symptomatique	1 (0,1) [0,00, 0,82]	14 (2,1) [1,16, 3,52]
Décès dus à une TEV	0 (0) [0,00, 0,54]	0 (0) [0,00, 0,56]
Décès d'origine inexpliquée	0 (0) [0,00, 0,54]	2 (0,3) [0,04, 1,09]
Décès toutes causes confondues	0 (0) [0,00, 0,54]	2 (0,3) [0,04, 1,09]

\* La TEV comprend la TVP et/ou l'EP

# y compris les décès d'origine inexpliquée

Les événements ont été considérés jusqu'à la fin de la période post-traitement.

La fréquence des infarctus du myocarde dans les 4 études sur la TEV était faible pour tous les groupes de traitement. Un décès d'origine cardiaque est survenu chez un patient du groupe warfarine.

Dans les 3 études contrôlées par témoin actif, un taux plus élevé d'infarctus du myocarde a été observé chez les patients ayant reçu le dabigatran etexilate (20; 0,5 %) comparativement à ceux ayant reçu la warfarine (5; 0,1 %).

Dans l'étude RE-SONATE, durant laquelle le dabigatran etexilate a été comparé au placebo, on a observé un cas d'infarctus du myocarde dans chaque groupe de traitement, ce qui signifie que les taux d'infarctus du myocarde étaient identiques avec le dabigatran et avec le placebo.

**Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation auriculaire**

**Tableau 33 : Sommaire des données démographiques des patients souffrant de fibrillation auriculaire participant à l'étude clinique de Phase III RE-LY**

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets n=nombre (dose)**	Âge moyen	Sexe
RE-LY	étude multicentrique, internationale, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles	deux doses à l'insu de dabigatran : 110 mg bid et 150 mg bid comparées à une dose de warfarine en mode ouvert	N=18 113 (total) N=6 015 (DE110) N=6 076 (DE150)	71,5	Hommes 64 % Femmes 36 %

\*\*DE110– Dabigatran etexilate à 110 mg bid  
DE150 – Dabigatran etexilate à 150 mg bid

Les données cliniques primaires corroborant l'efficacité du dabigatran etexilate pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) proviennent de l'étude RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy*), une étude multicentrique, internationale, à répartition aléatoire, à groupes parallèles, comparant deux doses à l'insu de dabigatran (110 mg bid et 150 mg bid) à une dose de warfarine en mode ouvert chez des patients atteints de FA et présentant un risque modéré à élevé d'AVC ou d'embolie systémique. L'étude avait comme objectif principal de déterminer si le dabigatran était non inférieur à la warfarine pour réduire l'incidence de la survenue du résultat défini par le paramètre d'évaluation composé, tous les AVC et toutes les embolies systémiques (ES) confondus.

Dans l'étude RE-LY, un total de 18 113 patients âgés en moyenne de 71,5 ans et ayant obtenu un score moyen de 2,1 à l'échelle CHADS<sub>2</sub> ont été randomisés. Les proportions de patients ayant obtenu un score de 1, 2 et ≥3 à l'échelle CHADS<sub>2</sub> étaient approximativement équivalentes. La population de patients était composée de 64 % d'hommes, de 70 % de sujets de race blanche et de 16 % de sujets asiatiques. Dans l'étude RE-LY, la durée médiane du traitement était de 20 mois avec une dose fixe de dabigatran etexilate, sans surveillance des paramètres de la coagulation. Outre la fibrillation auriculaire (FA) diagnostiquée, soit FA paroxystique, persistante ou permanente, les patients devaient présenter l'un des facteurs de risque d'AVC additionnels suivants :

- Antécédents d'AVC, d'ischémie cérébrale transitoire ou d'embolie systémique;
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %;
- Insuffisance cardiaque symptomatique, catégorie NYHA ≥2;
- Âge ≥75 ans;
- Âge ≥65 ans et un des facteurs suivants : diabète sucré, coronaropathie ou hypertension.

**Les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ou ceux souffrant de maladie cardiaque rhumatismale significative sur le plan hémodynamique, notamment de sténose mitrale, avaient été exclus de l'étude RE-LY et n'ont donc pas été évalués. Les résultats de l'étude RE-LY ne concernent pas ces patients, qu'ils soient atteints de fibrillation auriculaire ou non (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Patients atteints de valvulopathie](#)).**

Les maladies concomitantes que présentaient les patients dans le cadre de cet essai comprenaient : hypertension (79 %), diabète sucré (23 %), valvulopathie (ne répondant pas aux critères d'exclusion de l'étude, voir le paragraphe ci-dessus) (22 %) et coronaropathie (28 %). Cinquante pour cent de la population à l'étude avait une exposition aux AVK totale à vie inférieure à 2 mois; 32 % de la population à l'étude n'avait jamais été exposé aux AVK. Parmi les patients ayant reçu la warfarine au hasard, la médiane de la durée du maintien du RIN dans la marge thérapeutique (RIN 2-3) durant l'étude était de 67 %.

Les médicaments concomitants durant l'étude comprenaient : AAS (25 % des patients ont pris de l'AAS au moins 50 % du temps durant l'étude), clopidogrel (3,6 %), AAS+clopidogrel (2 %), AINS (6,3 %), bêta-bloquants (63,4 %), diurétiques (53,9 %), statines (46,4 %), inhibiteurs de l'ECA (44,6 %), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) (26,1 %), hypoglycémisants oraux (17,5 %), insuline (5,2 %), digoxine (29,4 %), amiodarone (11,3 %), diltiazem (8,9 %), vérapamil (5,4 %) et inhibiteurs de la pompe à protons (17,8 %).

Cette étude a montré que la prise d'une dose biquotidienne de 110 mg de dabigatran etexilate était non inférieure à la warfarine pour prévenir l'AVC et l'embolie systémique chez des patients atteints de FA. La dose de 150 mg deux fois par jour s'est révélée supérieure à la warfarine relativement à la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. La dose de 110 mg de dabigatran était associée à un risque d'hémorragie majeure beaucoup moins élevé comparativement à la warfarine.

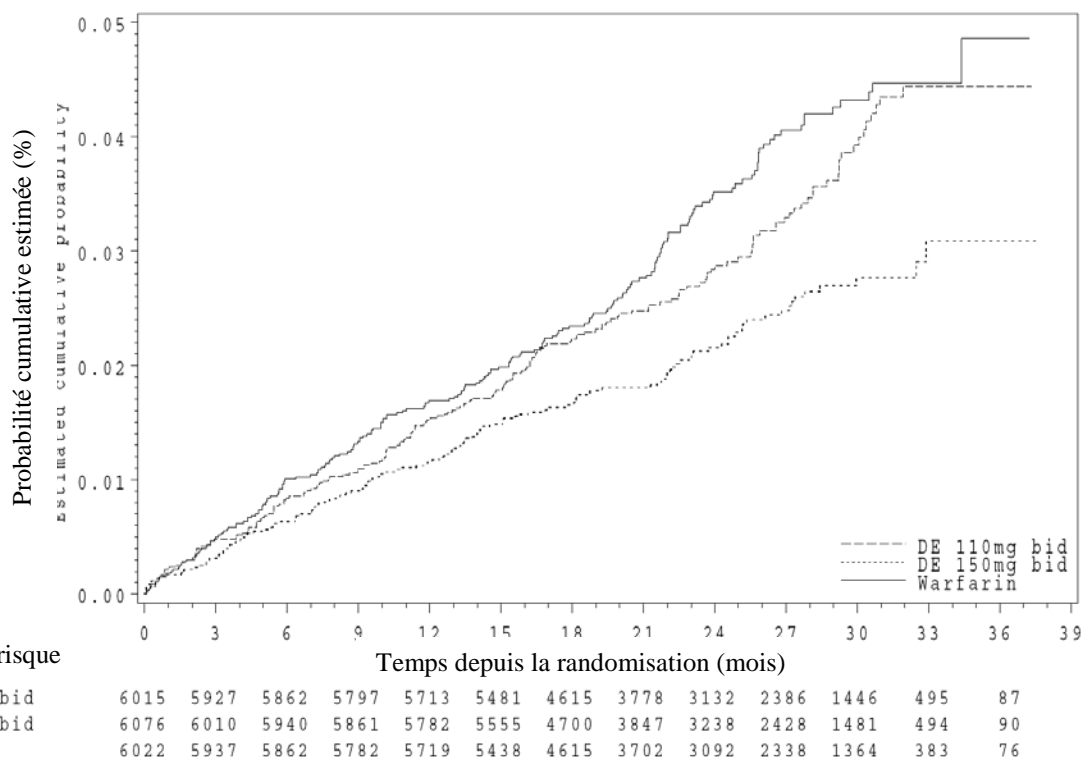
**Tableau 34 : Analyse de la première manifestation d'AVC ou d'embolie systémique (ES) (paramètre d'évaluation principal) durant la période de l'étude RE-LY**

	<b>Dabigatran etexilate à 110 mg bid</b>	<b>Dabigatran etexilate à 150 mg bid</b>	<b>Warfarine<sup>+</sup></b>
Nbre de patients randomisés	6 015	6 076	6 022
<b>Tout AVC et/ou ES**</b>			
Nbre d'événements (%) <sup>*</sup>	183 (1,5)	135 (1,1)	203 (1,7)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Valeur <i>p</i> , supériorité	<i>p</i> =0,2721	<i>p</i> =0,0001	

\* % indique l'incidence annuelle

\*\* ES : embolie systémique

<sup>+</sup> dose ajustée, RIN de 2,0-3,0



**Figure 4 : Courbes de Kaplan-Mayer du temps écoulé avant le premier AVC ou la première embolie systémique dans l'étude RE-LY**

**Tableau 35 : Analyse de la première manifestation d'AVC ischémiques ou hémorragiques durant l'étude RE-LY**

	Dabigatran etexilate à 110 mg bid	Dabigatran etexilate à 150 mg bid	Warfarine <sup>+</sup>
Nbre de patients randomisés	6 015	6 076	6 022
<b>Tous AVC confondus</b>			
Nbre d'événements (%)	171 (1,4)	123 (1,0)	186 (1,6)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Valeur <i>p</i> , supériorité	0,3553	0,0001	
<b>Embolies systémiques</b>			
Nbre d'événements (%)	15 (0,1)	13 (0,1)	21 (0,2)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Valeur <i>p</i>	0,3099	0,1582	
<b>AVC ischémiques</b>			
Nbre d'événements	152 (1,3)	104 (0,9)	134 (1,1)

	<b>Dabigatran etexilate à 110 mg bid</b>	<b>Dabigatran etexilate à 150 mg bid</b>	<b>Warfarine<sup>+</sup></b>
Nbre de patients randomisés	6 015	6 076	6 022
(%)			
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Valeur <i>p</i>	0,3138	0,0351	
<b>AVC hémorragiques</b>			
Nbre d'événements (%)	14 (0,1)	12 (0,1)	45 (0,4)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Valeur <i>p</i>	<0,001	<0,001	

<sup>+</sup> dose ajustée, RIN de 2,0-3,0

% indique l'incidence annuelle

**Tableau 36 : Analyse de la mortalité de toutes causes confondues et de la mortalité cardiovasculaire durant l'étude RE-LY**

	<b>Dabigatran etexilate à 110 mg bid</b>	<b>Dabigatran etexilate à 150 mg bid</b>	<b>Warfarine<sup>+</sup></b>
Nbre de patients randomisés	6 015	6 076	6 022
<b>Mortalité de toutes causes confondues</b>			
Nbre d'événements (%)	446 (3,8)	438 (3,6)	487 (4,1)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Valeur <i>p</i>	0,1308	0,0517	
<b>Mortalité vasculaire *</b>			
Nbre d'événements (%)	289 (2,4)	274 (2,3)	317 (2,7)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Valeur <i>p</i>	0,2081	0,0430	

<sup>+</sup> dose ajustée, RIN de 2,0-3,0

% indique l'incidence annuelle

\* mortalité vasculaire : décès d'origine cardiaque (incluant mort cardiaque subite et non subite, p. ex., défaillance du muscle cardiaque) et mortalité liée à un AVC, embolie pulmonaire, embolie périphérique, dissection/rupture aortique, hémorragie et décès de cause inconnue.

Les incidences d'événements hémorragiques majeurs et des hémorragies mortelles étaient semblables pour le dabigatran etexilate à 150 mg bid et la warfarine. Cependant, les incidences d'événements hémorragiques majeurs pouvant mettre la vie en danger, d'hémorragies intracrâniennes et de tous événements hémorragiques confondus étaient moins élevées avec le dabigatran etexilate à 150 mg bid comparativement à la warfarine. Les incidences de tous les événements hémorragiques confondus étaient moins élevées avec le dabigatran etexilate à 110 mg bid comparativement à la warfarine (voir EFFETS

INDÉSIRABLES, *Saignement*, Tableau 8).

Les anomalies aux épreuves de la fonction hépatique (SGPT ou SGOT >3xLSN ou >5xLSN ou >3xLSN + bilirubine >2xLSN) étaient semblables chez les patients ayant reçu 110 mg bid et 150 mg bid de dabigatran etexilate et chez ceux ayant reçu de la warfarine (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), *Épreuves de la fonction hépatique*, [Tableau 13](#)).

**Tableau 37 : Autres mesures évaluées durant l'étude RE-LY**

	<b>Dabigatran etexilate à 110 mg bid N (%)</b>	<b>Dabigatran etexilate à 150 mg bid N (%)</b>	<b>Warfarine N (%)</b>
Nbre de patients randomisés	6 015	6 076	6 022
<b>Infarctus du myocarde*</b>			
Nbre d'événements (%)	98 (0,8)	97 (0,8)	75 (0,6)
Rapport des risques instantanés vs warfarine (IC à 95 %)	1,29 (0,96, 1,75)	1,27 (0,94, 1,71)	
Valeur <i>p</i>	0,0929	0,1240	

% indique l'incidence annuelle

\*l'infarctus du myocarde comprenait l'IM silencieux

Pour le groupe de patients randomisés, il y avait un déséquilibre en termes d'incidence d'IM attestés, notamment une fréquence accrue dans les groupes de traitement par dabigatran etexilate (DE) comparativement au groupe de traitement par warfarine. Les rapports des risques instantanés de tous les IM confondus pour le dabigatran etexilate à 110 mg deux fois par jour et le dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine étaient de 1,29 ( $p=0,0929$ ) et de 1,27 ( $p=0,1240$ ), respectivement, avec des intervalles de confiance qui incluaient l'unité. L'augmentation du risque n'était pas fonction de la dose utilisée et n'était pas significative sur le plan statistique. Le déséquilibre ne pouvait pas être expliqué par les différences en termes de facteurs de risque initiaux ou de traitements concomitants. Près du cinquième (21 %) de tous les infarctus du myocarde sont survenus alors que les patients ne prenaient pas le médicament à l'étude. La plupart des patients recevaient un anticoagulant non à l'étude, soit par voie orale ou parentérale, lors de la visite précédant l'infarctus. Il faut souligner que, dans le cadre de l'étude RE-LY, le traitement par le dabigatran etexilate ou par la warfarine chez les patients ayant eu un IM a été interrompu conformément au protocole. Compte tenu des demi-vies différentes de ces médicaments, la possibilité d'un effet anticoagulant différentiel ne peut être exclue sur une période d'environ 72 heures après l'arrêt du traitement.

Les taux d'événements pour les résultats d'efficacité et d'innocuité stratifiés par groupes d'âge sont présentés aux [Tableau 38](#) et [Tableau 39](#).

**Tableau 38 : Résultats relatifs à l'efficacité par groupe d'âge durant l'essai RE-LY (groupes randomisés)**

	DE 110		DE 150		Warfarine		DE 110 vs warfarine		DE 150 vs warfarine	
	n/N	Taux (%/an)	n/N	Taux (%/an)	n/N	Taux (%/an)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p
<b>AVC / Embolies systémiques – première manifestation d'AVC ou d'embolie systémique (paramètre principal)</b>										
<i>Tous les patients</i>	183 / 6015	1,54	135 / 6076	1,12	203 / 6022	1,72	0,89 (0,73, 1,09)	0,2721	0,65 (0,52, 0,81)	0,0001
<65 ans	29 / 998	1,47	14 / 1030	0,69	25 / 953	1,35	1,10 (0,64, 1,88)		0,51 (0,26, 0,98)	
65 à 75 ans	80 / 2991	1,34	59 / 2901	1,01	84 / 2981	1,42	0,94 (0,69, 1,28)		0,71 (0,51, 0,99)	
>75 ans	74 / 2026	1,87	62 / 2145	1,49	94 / 2088	2,33	0,80 (0,59, 1,09)		0,64 (0,46, 0,88)	
>80 ans	25 / 777	1,69	31 / 860	1,90	43 / 787	2,82	0,59 (0,36, 0,97)		0,67 (0,42, 1,07)	
>85 ans	6 / 154	2,05	9 / 161	2,95	8 / 160	2,77	0,73 (0,25, 2,11)		1,06 (0,41, 2,76)	
<b>Tous AVC confondus</b>										
<i>Tous les patients</i>	171 / 6015	1,44	123 / 6076	1,02	187 / 6022	1,59	0,91 (0,74, 1,12)	0,3553	0,64 (0,51, 0,81)	0,0001
<65 ans	26 / 998	1,32	13 / 1030	0,64	22 / 953	1,19	1,12 (0,63, 1,97)		0,54 (0,27, 1,07)	
65 à 75 ans	74 / 2991	1,24	52 / 2901	0,89	78 / 2981	1,32	0,94 (0,68, 1,29)		0,67 (0,47, 0,96)	
>75 ans	71 / 2026	1,80	58 / 2145	1,39	87 / 2088	2,15	0,83 (0,61, 1,14)		0,64 (0,46, 0,90)	
>80 ans	23 / 777	1,56	29 / 860	1,78	41 / 787	2,69	0,57 (0,34, 0,95)		0,66 (0,41, 1,06)	
<b>Embolies systémiques</b>										
<i>Tous les patients</i>	15 / 6015	0,13	13 / 6076	0,11	21 / 6022	0,18	0,71 (0,37, 1,38)	0,3099	0,61 (0,30, 1,21)	0,1582
<65 ans	3 / 998	0,15	1 / 1030	0,05	3 / 953	0,16	0,94 (0,19, 4,67)		0,31 (0,03, 2,96)	
65 à 75 ans	8 / 2991	0,13	8 / 2901	0,14	8 / 2981	0,14	0,99 (0,37, 2,64)		1,02 (0,38, 2,71)	
>75 ans	4 / 2026	0,10	4 / 2145	0,10	10 / 2088	0,25	0,41 (0,13, 1,31)		0,39 (0,12, 1,24)	
>80 ans	2 / 777	0,14	2 / 860	0,12	4 / 787	0,26	0,52 (0,09, 2,81)		0,47 (0,09, 2,56)	
<b>AVC ischémiques</b>										
<i>Tous les patients</i>	152 / 6015	1,28	104 / 6076	0,86	134 / 6022	1,14	1,13 (0,89, 1,42)	0,3138	0,76 (0,59, 0,98)	0,0351
<65 ans	23 / 998	1,17	12 / 1030	0,59	15 / 953	0,81	1,45 (0,76, 2,78)		0,73 (0,34, 1,55)	
65 à 75 ans	68 / 2991	1,14	46 / 2901	0,79	57 / 2981	0,97	1,18 (0,83, 1,68)		0,82 (0,55, 1,20)	
>75 ans	61 / 2026	1,55	46 / 2145	1,11	62 / 2088	1,53	1,01 (0,71, 1,43)		0,72 (0,49, 1,05)	
>80 ans	19 / 777	1,28	23 / 860	1,41	28 / 787	1,84	0,69 (0,39, 1,24)		0,77 (0,44, 1,33)	
<b>AVC hémorragiques</b>										
<i>Tous les patients</i>	14 / 6015	0,12	12 / 6076	0,10	45 / 6022	0,38	0,31 (0,17, 0,56)	0,0001	0,26 (0,14, 0,49)	<0,0001
<65 ans	1 / 998	0,05	1 / 1030	0,05	7 / 953	0,38	0,13 (0,02, 1,09)		0,13 (0,02, 1,06)	
65 à 75 ans	6 / 2991	0,10	4 / 2901	0,07	18 / 2981	0,31	0,32 (0,13, 0,82)		0,22 (0,08, 0,66)	
>75 ans	7 / 2026	0,18	7 / 2145	0,17	20 / 2088	0,49	0,36 (0,15, 0,85)		0,34 (0,14, 0,80)	
>80 ans	3 / 777	0,20	3 / 860	0,18	10 / 787	0,66	0,31 (0,09, 1,13)		0,28 (0,08, 1,02)	
<b>Décès d'origine vasculaire*</b>										
<i>Tous les patients</i>	289 / 6015	2,43	274 / 6076	2,28	317 / 6022	2,69	0,90 (0,77, 1,06)	0,2081	0,85 (0,72, 0,99)	0,0430
<65 ans	49 / 998	2,49	47 / 1030	2,31	62 / 953	3,35	0,75 (0,51, 1,09)		0,69 (0,47, 1,01)	
65 à 75 ans	124 / 2991	2,07	87 / 2901	1,49	124 / 2981	2,10	0,98 (0,77, 1,26)		0,71 (0,54, 0,93)	
>75 ans	116 / 2026	2,94	140 / 2145	3,36	131 / 2088	3,24	0,90 (0,70, 1,16)		1,04 (0,82, 1,32)	
>80 ans	58 / 777	3,92	72 / 860	4,42	55 / 787	3,61	1,09 (0,75, 1,58)		1,23 (0,87, 1,75)	
> 85 ans	23 / 227	5,33	22 / 249	4,73	21 / 244	4,64	1,13 (0,63, 2,05)		1,01 (0,56, 1,84)	
<b>Mortalité de toutes causes confondues</b>										
<i>Tous les patients</i>	446 / 6015	3,75	438 / 6076	3,64	487 / 6022	4,13	0,91 (0,80, 1,03)	0,1308	0,88 (0,77, 1,00)	0,0517
< 65 ans	58 / 998	2,95	60 / 1030	2,95	77 / 953	4,15	0,71 (0,51, 1,00)		0,71 (0,51, 1,00)	
65 à 75 ans	177 / 2991	2,96	148 / 2901	2,53	195 / 2981	3,31	0,89 (0,73, 1,09)		0,76 (0,62, 0,95)	
> 75 ans	211 / 2026	5,34	230 / 2145	5,53	215 / 2088	5,32	1,00 (0,83, 1,21)		1,04 (0,86, 1,25)	
> 80 ans	111 / 777	7,51	127 / 860	7,80	89 / 787	5,84	1,29 (0,98, 1,70)		1,34 (1,03, 1,76)	

n : Nombre de patients ayant présenté l'événement; N : Nombre total de patients

Le rapport des risques instantanés (IC à 95 %) et la valeur p sont déterminés d'après le modèle des risques proportionnels de Cox avec le traitement comme covariable.

Valeur p bilatérale pour déterminer la supériorité

Dose ajustée de warfarine pour un RIN de 2,0-3,0

\* mortalité vasculaire : décès d'origine cardiaque (y compris mort cardiaque subite et non subite, p. ex., défaillance du muscle cardiaque) et mortalité liée à un AVC, embolie pulmonaire, embolie périphérique, dissection/rupture aortique, hémorragie et décès de cause inconnue.



**Tableau 39 : Résultats relatifs à l'innocuité par groupe d'âge de l'essai RE-LY (groupes randomisés)**

	DE 110		DE 150		Warfarine		DE 110 vs warfarine		DE 150 vs warfarine	
	n/N	Taux (%/an)	n/N	Taux (%/an)	n/N	Taux (%/an)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p
<b>Événements hémorragiques majeurs<sup>#</sup></b>										
<i>Tous les patients</i>	347 / 6015	2,92	409 / 6076	3,40	426 / 6022	3,61	0,81 (0,70, 0,93)	0,0027	0,94 (0,82, 1,08)	0,4070
<65 ans	16 / 998	0,81	18 / 1030	0,88	46 / 953	2,48	0,32 (0,18, 0,57)		0,35 (0,20, 0,61)	
65 à 75 ans	140 / 2991	2,34	16 / 2901	2,74	189 / 2981	3,20	0,73 (0,58, 0,91)		0,86 (0,69, 1,06)	
>75 ans	191 / 2026	4,84	231 / 2145	5,56	191 / 2088	4,73	1,03 (0,84, 1,25)		1,19 (0,98, 1,44)	
>80 ans	84 / 777	5,68	111 / 860	6,82	75 / 787	4,92	1,15 (0,85, 1,58)		1,40 (1,05, 1,88)	
>85 ans	23 / 154	7,87	23 / 161	7,53	18 / 160	6,23	1,27 (0,68, 2,35)		1,21 (0,65, 2,24)	
<b>Événements hémorragiques majeurs possiblement mortels</b>										
<i>Tous les patients</i>	151 / 6015	1,27	183 / 6076	1,52	221 / 6022	1,87	0,68 (0,55, 0,83)	0,0002	0,81 (0,67, 0,99)	0,0357
<65 ans	7 / 998	0,36	7 / 1030	0,34	25 / 953	1,35	0,26 (0,11, 0,61)		0,25 (0,11, 0,59)	
65 à 75 ans	60 / 2991	1,00	76 / 2901	1,30	98 / 2981	1,66	0,60 (0,44, 0,83)		0,78 (0,58, 1,05)	
>75 ans	84 / 2026	2,13	100 / 2145	2,40	98 / 2088	2,43	0,88 (0,66, 1,17)		1,00 (0,75, 1,32)	
>80 ans	42 / 777	2,84	54 / 860	3,32	39 / 787	2,56	1,11 (0,72, 1,72)		1,30 (0,86, 1,96)	
<b>Hémorragie intracrânienne<sup>+</sup></b>										
<i>Tous les patients</i>	27 / 6015	0,23	39 / 6076	0,32	91 / 6022	0,77	0,29 (0,19, 0,45)	<0,0001	0,42 (0,29, 0,61)	<0,0001
<65 ans	2 / 998	0,10	4 / 1030	0,20	12 / 953	0,65	0,16 (0,04, 0,70)		0,30 (0,10, 0,94)	
65 à 75 ans	11 / 2991	0,18	16 / 2901	0,27	35 / 2981	0,59	0,31 (0,16, 0,60)		0,46 (0,25, 0,83)	
>75 ans	14 / 2026	0,35	19 / 2145	0,46	44 / 2088	1,09	0,32 (0,18, 0,59)		0,42 (0,24, 0,72)	
>80 ans	6 / 777	0,41	12 / 860	0,74	19 / 787	1,25	0,32 (0,13, 0,81)		0,59 (0,29, 1,22)	
<b>Hémorragie mortelle</b>										
<i>Tous les patients</i>	26 / 6015	0,22	30 / 6076	0,25	42 / 6022	0,36	0,61 (0,38, 1,0)	0,0491	0,70 (0,44, 1,12)	0,1338
<65 ans	1 / 998	0,05	1 / 1030	0,05	7 / 953	0,38	0,13 (0,02, 1,09)		0,13 (0,02, 1,06)	
65 à 75 ans	10 / 2991	0,17	13 / 2901	0,22	17 / 2981	0,29	0,57 (0,26, 1,25)		0,77 (0,37, 1,58)	
>75 ans	15 / 2026	0,38	16 / 2145	0,38	18 / 2088	0,45	0,85 (0,43, 1,68)		0,87 (0,44, 1,70)	
>80 ans	7 / 777	0,47	10 / 860	0,61	5 / 787	0,33	1,45 (0,46, 4,57)		1,89 (0,64, 5,52)	
<b>Tous événements hémorragiques confondus<sup>a</sup></b>										
<i>Tous les patients</i>	1759/6015	14,78	1997/6076	16,6	2169/6022	18,39	0,78 (0,73, 0,83)	<0,0001	0,91 (0,85, 0,96)	0,0017
<65 ans	206 / 998	10,47	208 / 1030	10,22	265 / 953	14,30	0,71 (0,59, 0,85)		0,69 (0,58, 0,83)	
65 à 75 ans	850 / 2991	14,20	920 / 2901	15,76	1107/2981	18,76	0,73 (0,67, 0,80)		0,84 (0,77, 0,91)	
>75 ans	703 / 2026	17,81	869 / 2145	20,89	797 / 2088	19,72	0,89 (0,81, 0,99)		1,10 (1,00, 1,21)	
>80 ans	286 / 777	19,34	381 / 860	23,41	321 / 787	21,07	0,90 (0,77, 1,06)		1,16 (1,00, 1,35)	

n : Nombre de patients ayant présenté l'événement; N : Nombre total de patients

Le rapport des risques instantanés (IC à 95 %) et la valeur p sont déterminés d'après le modèle des risques proportionnels de Cox avec le traitement comme covariable.

Valeur p bilatérale pour déterminer la supériorité

# hémorragies attestées

+les hémorragies intracrâniennes incluent les AVC hémorragiques et les hémorragies sous-durales et/ou sous-arachnoïdiennes déclarés.

a : événements hémorragiques rapportés par l'investigateur

Les taux d'événements pour les résultats sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité stratifiés selon la fonction rénale sont présentés aux [Tableau 40](#) et [Tableau 41](#).

**Tableau 40 : Résultats relatifs à l'efficacité établis par la fonction rénale (ClCr-estimée) durant la période de l'essai RE-LY (groupes randomisés)**

	DE 110		DE 150		Warfarine		DE 110 vs warfarine		DE 150 vs warfarine	
	n/N	Taux (%/an)	n/N	Taux (%/an)	n/N	Taux (%/an)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p
<b>AVC / Embolies systémiques – première manifestation d'AVC ou d'embolie systémique (paramètre principal)</b>										
<i>Tous les patients</i>	183 / 6015	1,54	135 / 6076	1,12	203 / 6022	1,72	0,89 (0,73, 1,09)	0,2721	0,65 (0,52, 0,81)	0,0001
30-49 mL/min	52 / 1181	2,35	33 / 1198	1,44	55 / 1092	2,68	0,87 (0,59, 1,27)		0,53 (0,34, 0,82)	
50-80 mL/min	94 / 2803	1,69	70 / 2852	1,25	103 / 2898	1,83	0,93 (0,70, 1,23)		0,68 (0,50, 0,92)	
>80 mL/min	35 / 1958	0,88	28 / 1945	0,71	42 / 1941	1,07	0,82 (0,53, 1,29)		0,66 (0,41, 1,06)	
<b>Tous AVC confondus</b>										
<i>Tous les patients</i>	171 / 6015	1,44	123 / 6076	1,02	187 / 6022	1,59	0,91 (0,74, 1,12)	0,3553	0,64 (0,51, 0,81)	0,0001
30-49 mL/min	50 / 1181	2,26	30 / 1198	1,31	50 / 1092	2,44	0,92 (0,62, 1,36)		0,53 (0,34, 0,83)	
50-80 mL/min	88 / 2803	1,58	64 / 2852	1,14	96 / 2898	1,70	0,93 (0,70, 1,25)		0,67 (0,49, 0,92)	
>80 mL/min	31 / 1958	0,78	26 / 1945	0,66	38 / 1941	0,97	0,81 (0,50, 1,30)		0,68 (0,41, 1,11)	
<b>Embolies systémiques</b>										
<i>Tous les patients</i>	15 / 6015	0,13	13 / 6076	0,11	21 / 6022	0,18	0,71 (0,37, 1,38)	0,3099	0,61 (0,30, 1,21)	0,1582
30-49 mL/min	3 / 1181	0,14	3 / 1198	0,13	8 / 1092	0,39	0,35 (0,09, 1,31)		0,34 (0,09, 1,27)	
50-80 mL/min	7 / 2803	0,13	7 / 2852	0,12	9 / 2898	0,16	0,79 (0,29, 2,12)		0,78 (0,29, 2,10)	
>80 mL/min	5 / 1958	0,13	2 / 1945	0,05	4 / 1941	0,10	1,24 (0,33, 4,60)		0,50 (0,09, 2,71)	
<b>AVC ischémiques</b>										
<i>Tous les patients</i>	152 / 6015	1,28	104 / 6076	0,86	134 / 6022	1,14	1,13 (0,89, 1,42)	0,3138	0,76 (0,59, 0,98)	0,0351
30-49 mL/min	44 / 1181	1,99	25 / 1198	1,09	37 / 1092	1,80	1,10 (0,71, 1,70)		0,60 (0,36, 0,99)	
50-80 mL/min	77 / 2803	1,39	55 / 2852	0,98	67 / 2898	1,19	1,17 (0,85, 1,63)		0,83 (0,58, 1,18)	
>80 mL/min	29 / 1958	0,73	23 / 1945	0,58	28 / 1941	0,72	1,02 (0,61, 1,72)		0,81 (0,47, 1,41)	
<b>AVC hémorragiques</b>										
<i>Tous les patients</i>	14 / 6015	0,12	12 / 6076	0,10	45 / 6022	0,38	0,31 (0,17, 0,56)	0,0001	0,26 (0,14, 0,49)	<0,0001
30-49 mL/min	5 / 1181	0,23	3 / 1198	0,13	12 / 1092	0,58	0,38 (0,14, 1,09)		0,22 (0,06, 0,79)	
50-80 mL/min	7 / 2803	0,13	6 / 2852	0,11	26 / 2898	0,46	0,27 (0,12, 0,63)		0,23 (0,09, 0,56)	
>80 mL/min	2 / 1958	0,05	2 / 1945	0,05	7 / 1941	0,18	0,28 (0,06, 1,36)		0,28 (0,06, 1,36)	
<b>Décès d'origine vasculaire*</b>										
<i>Tous les patients</i>	289 / 6015	2,43	274 / 6076	2,28	317 / 6022	2,69	0,90 (0,77, 1,06)	0,2081	0,85 (0,72, 0,99)	0,0430
30-49 mL/min	110 / 1181	4,97	88 / 1198	3,84	87 / 1092	4,24	1,17 (0,89, 1,55)		0,90 (0,67, 1,22)	
50-80 mL/min	116 / 2803	2,09	133 / 2852	2,37	161 / 2898	2,85	0,73 (0,57, 0,93)		0,83 (0,66, 1,04)	
>80 mL/min	60 / 1958	1,51	47 / 1945	1,19	63 / 1941	1,61	0,94 (0,66, 1,34)		0,74 (0,51, 1,08)	
<b>Mortalité de toutes causes confondues</b>										
<i>Tous les patients</i>	446 / 6015	3,75	438 / 6076	3,64	487 / 6022	4,13	0,91 (0,80, 1,03)	0,1308	0,88 (0,77, 1,00)	0,0517
30-49 mL/min	176 / 1181	7,95	149 / 1198	6,51	138 / 1092	6,72	1,18 (0,95, 1,48)		0,97 (0,77, 1,22)	
50-80 mL/min	175 / 2803	3,15	198 / 2852	3,53	244 / 2898	4,32	0,72 (0,60, 0,88)		0,81 (0,67, 0,98)	
>80 mL/min	89 / 1958	2,24	81 / 1945	2,04	97 / 1941	2,48	0,90 (0,68, 1,20)		0,82 (0,61, 1,11)	

n : Nombre de patients ayant présenté l'événement; N : Nombre total de patients

Le rapport des risques instantanés (IC 95 %) et la valeur p sont déterminés d'après le modèle des risques proportionnels de Cox avec le traitement comme covariable.

Valeur p bilatérale pour déterminer la supériorité

Les patients pour lesquels la clairance de la créatinine initiale n'avait pas été obtenue ou dont la clairance de la créatinine initiale était inférieure à 30 mL/min n'ont pas été inclus dans les analyses.

Dose ajustée de warfarine pour un RIN de 2,0-3,0

\* mortalité vasculaire : décès d'origine cardiaque (incluant mort cardiaque subite et non subite, p. ex., défaillance du muscle cardiaque) et mortalité liée à un AVC, embolie pulmonaire, embolie périphérique, dissection/rupture aortique, hémorragie et décès de cause inconnue.

**Tableau 41 : Résultats relatifs à l'innocuité par fonction rénale (CICr estimée) durant la période de l'essai RE-LY (groupes randomisés)**

	DE 110		DE 150		Warfarine		DE 110 vs warfarine		DE 150 vs warfarine	
	n/N	Taux (%/an)	n/N	Taux (%/an)	n/N	Taux (%/an)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p
<b>Événements hémorragiques majeurs<sup>#</sup></b>										
<i>Tous les patients</i>	347 / 6015	2,92	409 / 6076	3,40	426 / 6022	3,61	0,81 (0,70, 0,93)	0,0027	0,94 (0,82, 1,08)	0,4070
30-49 mL/min	125 / 1181	5,65	123 / 1198	5,37	116 / 1092	5,65	1,00 (0,77, 1,28)		0,96 (0,74, 1,23)	
50-80 mL/min	160 / 2803	2,88	194 / 2852	3,45	213 / 2898	3,78	0,76 (0,62, 0,93)		0,92 (0,76, 1,12)	
>80 mL/min	59 / 1958	1,48	84 / 1945	2,12	95 / 1941	2,43	0,61 (0,44, 0,84)		0,87 (0,65, 1,17)	
<b>Événements hémorragiques majeurs possiblement mortels</b>										
<i>Tous les patients</i>	151 / 6015	1,27	183 / 6076	1,52	221 / 6022	1,87	0,68 (0,55, 0,83)	0,0002	0,81 (0,67, 0,99)	0,0357
30-49 mL/min	59 / 1181	2,67	56 / 1198	2,45	61 / 1092	2,97	0,89 (0,63, 1,28)		0,82 (0,57, 1,18)	
50-80 mL/min	75 / 2803	1,35	91 / 2852	1,62	109 / 2898	1,93	0,70 (0,52, 0,94)		0,84 (0,63, 1,11)	
>80 mL/min	17 / 1958	0,43	31 / 1945	0,78	50 / 1941	1,28	0,33 (0,19, 0,58)		0,61 (0,39, 0,95)	
<b>Hémorragie intracrânienne<sup>*</sup></b>										
<i>Tous les patients</i>	27 / 6015	0,23	39 / 6076	0,32	91 / 6022	0,77	0,29 (0,19, 0,45)	<0,0001	0,42 (0,29, 0,61)	<0,0001
30-49 mL/min	11 / 1181	0,50	8 / 1198	0,35	26 / 1092	1,27	0,39 (0,19, 0,78)		0,27 (0,12, 0,60)	
50-80 mL/min	14 / 2803	0,25	23 / 2852	0,41	50 / 2898	0,89	0,28 (0,16, 0,51)		0,46 (0,28, 0,75)	
>80 mL/min	2 / 1958	0,05	7 / 1945	0,18	15 / 1941	0,38	0,13 (0,03, 0,57)		0,46 (0,19, 1,13)	
<b>Hémorragie mortelle</b>										
<i>Tous les patients</i>	26 / 6015	0,22	30 / 6076	0,25	42 / 6022	0,36	0,61 (0,38, 1,00)	0,0491	0,70 (0,43, 1,12)	0,1338
30-49 mL/min	12 / 1181	0,54	12 / 1198	0,52	8 / 1092	0,39	1,39 (0,57, 3,40)		1,35 (0,55, 3,29)	
50-80 mL/min	12 / 2803	0,22	11 / 2852	0,20	27 / 2898	0,48	0,48 (0,23, 0,89)		0,41 (0,20, 0,82)	
>80 mL/min	2 / 1958	0,05	5 / 1945	0,13	7 / 1941	0,18	0,28 (0,06, 1,33)		0,70 (0,22, 2,20)	
<b>Tous événements hémorragiques confondus<sup>a</sup></b>										
<i>Tous les patients</i>	1759 / 6015	14,78	1997 / 6076	16,60	2169 / 6022	18,39	0,78 (0,74, 0,83)	<0,0001	0,91 (0,85, 0,96)	0,0017
30-49 mL/min	417 / 1181	18,85	475 / 1198	20,75	402 / 1092	19,59	0,96 (0,83, 1,10)		1,12 (0,98, 1,28)	
50-80 mL/min	817 / 2803	14,70	941 / 2852	16,76	1089 / 2898	19,30	0,73 (0,67, 0,80)		0,87 (0,79, 0,94)	
>80 mL/min	503 / 1958	12,66	557 / 1945	14,06	656 / 1941	16,75	0,73 (0,65, 0,82)		0,83 (0,74, 0,92)	

n : Nombre de patients ayant présenté l'événement; N : Nombre total de patients

Le rapport des risques instantanés (IC à 95 %) et la valeur p sont déterminés d'après le modèle des risques proportionnels de Cox avec le traitement comme covariable.

Valeur p bilatérale pour déterminer la supériorité

Les patients pour lesquels la clairance de la créatinine initiale n'avait pas été obtenue ou dont la clairance de la créatinine initiale était inférieure à 30 mL/min n'ont pas été inclus dans les analyses.

Dose ajustée de warfarine pour un RIN de 2,0-3,0

# hémorragies attestées

+les hémorragies intracrâniennes incluent les AVC hémorragiques et les hémorragies sous-durales et/ou sous-arachnoïdiennes attestés.

a : événements hémorragiques signalés par l'investigateur

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'administration intraveineuse de BIBR 953 ZW (dabigatran) et la prise de BIBR 1048 MS (mésilate de dabigatran) par voie orale produisent une activité antithrombotique puissante chez des modèles animaux de thrombose.

Le BIBR 953 ZW inhibe la thrombine purifiée *in vitro* avec un Ki de 4,5 nM. Sa sélectivité est apparente tenu compte de l'absence d'effet sur les autres sérines protéases participant à la coagulation. Le produit est actif dans les épreuves de coagulation qui simulent l'activation des voies intrinsèques, extrinsèques et communes non seulement dans le plasma humain, mais aussi chez d'autres espèces. L'agrégation plaquettaire n'est pas affectée par le BIBR 953 ZW, sauf dans les cas où la thrombine est l'agent qui stimule l'agrégation.

L'activité anticoagulante *ex vivo* est prolongée parallèlement à l'augmentation de la dose chez la souris (études de toxicologie seulement), le rat, le lapin et le singe Rhésus, - le temps de céphaline activée s'avère un test particulièrement sensible. Une activité anticoagulante pouvait être détectée jusqu'à 5 heures après la prise par voie orale de doses plus élevées de BIBR 1048. L'activité antithrombotique dans les modèles de stase veineuse chez le rat et le lapin a été associée à une réduction de 50 % de la formation de thrombus suivant l'administration intraveineuse de 33 et de 66 µg/kg de BIBR 953. On a observé une bonne corrélation entre la réduction de la taille du caillot et la prolongation du temps de céphaline activée. Des effets semblables ont été obtenus suivant la prise par voie orale de BIBR 1048, entraînant une inhibition maximale du thrombus 30 minutes et 2 heures post-dose chez le rat et le lapin, respectivement.

Le BIBR 953 ZW n'a eu aucun effet sur le courant dans les canaux potassiques hERG, et ce, à des concentrations ≤30 µM. De plus, on n'a observé aucun effet sur l'allure du potentiel d'action dans le muscle papillaire de cobaye à des concentrations ≤10 µM. Des études *in vivo* ont été effectuées chez le porc et le singe Rhésus, lesquelles n'ont révélé aucun effet sur les paramètres de l'ECG. Par conséquent, ces données laissent présumer que le risque proarythmogène est très faible.

Des études cardiovasculaires menées chez le rat, le lapin et le singe Rhésus n'ont révélé que très peu d'effets après l'administration du médicament, et ce, tant par voie intraveineuse que par voie orale.

Il n'y a eu aucun effet sur l'activité locomotrice. D'autres tests effectués chez le rat à des doses orales ≤300 mg/kg n'ont révélé aucun effet, sauf une légère réduction de la température corporelle à la dose la plus élevée. Aux doses supérieures à 100 mg/kg chez la souris, on a observé une augmentation, parallèle à l'augmentation de la dose, du nombre de décès dus au saignement.

Les effets sur les voies gastro-intestinales étaient minimes. Aucun effet sur le transit gastro-intestinal n'a été observé avec l'administration par voie intraveineuse ou orale.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Des études sur la toxicité orale aiguë ont été menées chez le rat et la souris. Chez les deux espèces, la dose létale approximative suivant une prise unique par voie orale était supérieure à 2 000 mg/kg. Chez le chien et le singe Rhésus, l'administration par voie orale de 600 mg/kg de dabigatran etexilate n'a pas provoqué de changements significatifs sur le plan toxicologique.

### **Toxicité chronique**

Dans les études sur la toxicité à doses répétées d'une durée maximale de 26 semaines chez le rat et de 52 semaines chez le singe Rhésus, des doses ≤300 mg/kg (équivalant à la

base libre) ont été administrées. Généralement, ces doses étaient remarquablement bien tolérées chez les rats et les singes Rhésus. Des problèmes de saignement ont été observés en association avec un traumatisme (p. ex., prélèvement de sang) dans les 4 à 6 premières heures suivant l'administration, lesquels étaient directement reliés à la pharmacodynamie du dabigatran.

### **Toxicité affectant la reproduction**

Des études tératologiques ont été menées à des doses  $\leq 200$  mg/kg (équivalant à la base libre) chez le rat et le lapin. Un léger effet sur la morphogénèse du fœtus a été observé chez la rate à la dose de 200 mg/kg (équivalant à la base libre). Aucun effet tératogène n'a été observé chez le lapin.

Dans des études sur la fertilité menées chez la rate, aucun effet parental remarquable sur le plan toxicologique n'a été noté. En ce qui a trait aux paramètres affectant la portée, on a observé une légère diminution des corps jaunes et une augmentation du nombre de pertes préimplantatoires entraînant une diminution du nombre moyen d'implantations dans le groupe ayant reçu la dose de 200 mg/kg (équivalant à la base libre).

### **Cancérogénicité / mutagénicité**

Des études *in vitro* et *in vivo* approfondies n'ont révélé aucun potentiel mutagène du dabigatran etexilate.

Des études de deux ans sur la cancérogénicité ont été effectuées chez des souris mâles et femelles et des rats ayant reçu des doses orales de 30, 100 et 200 mg/kg/jour de dabigatran etexilate. Dans ces deux études, aucun signe du potentiel cancérigène du dabigatran etexilate n'a été observé.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

#### PrPradaxa®

Capsules de dabigatran etexilate

**Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre PRADAXA et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur PRADAXA sont disponibles.**

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### À quoi sert ce médicament :

PRADAXA est un anticoagulant (qui prévient la formation de caillots de sang).

PRADAXA est prescrit :

- pour prévenir la formation de caillots de sang dans une veine de vos jambes ou dans vos poumons par suite d'une arthroplastie du genou ou de la hanche;
- pour traiter les caillots de sang et prévenir la formation de nouveaux caillots dans les veines des jambes ou des poumons. Si des caillots de sang se forment dans les veines de vos jambes, vous courez le risque qu'un caillot se déloge et circule jusqu'aux poumons et cause des problèmes graves pour la santé;
- pour la prévention de l'AVC (lésion dans une partie du cerveau causée par une interruption de l'irrigation sanguine) ou d'une obstruction soudaine d'un vaisseau sanguin par un caillot de sang chez les patients ayant un rythme cardiaque irrégulier (fibrillation auriculaire). Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, une partie du cœur ne bat pas comme elle le devrait. Cette anomalie peut entraîner la formation de caillots de sang, ce qui fait augmenter le risque d'AVC.

##### Comment agit ce médicament :

PRADAXA aide à prévenir la formation de caillots sanguins en bloquant l'activité d'une protéine nommée thrombine.

##### Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Ne prenez pas PRADAXA si :

- votre fonction rénale est gravement réduite ou vos reins ne fonctionnent pas;
- vous avez une hémorragie qui n'est pas interrompue ou vous avez un saignement abondant;
- vous avez une maladie qui augmente le risque d'hémorragie, avez eu une hémorragie cérébrale (AVC) qui s'est manifestée au cours des 6 derniers mois, ou avez eu un saignement récent d'un ulcère gastrique;

- on vous a installé un cathéter péridural ou rachidien ou on vous a retiré un tel cathéter dans les deux dernières heures. Votre médecin est au courant des précautions à prendre. PRADAXA n'est pas recommandé aux patients recevant une analgésie péridurale après une chirurgie;
- vous prenez du kétoconazole par voie orale pour le traitement d'une infection fongique;
- vous prenez du glécaprévir/pibrentasvir par voie orale pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C;
- vous prenez déjà un autre anticoagulant, p. ex., apixaban (ELIQUIS), bivalirudine, daltéparine, énoxaparine, fondaparinux, rivaroxaban (XARELTO), héparine non fractionnée ou warfarine (COUMADIN), sauf si votre médecin a décidé de remplacer ces médicaments par PRADAXA;
- vous avez une valvule cardiaque artificielle;
- vous allaitez. Il est possible que PRADAXA passe dans le lait maternel;
- vous êtes allergique au dabigatran etexilate, au dabigatran ou à tout autre ingrédient de la préparation.

##### Ingrédient actif :

Dabigatran etexilate, sous forme de mésilate de dabigatran etexilate.

##### Ingrédients non médicinaux :

acacia, acide tartrique, carmin d'indigo (150 mg et 110 mg seulement), carraghénane, chlorure de potassium, diméticone, dioxyde de titane, hydroxyde de potassium, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir, 1,2-propylène glycol, shellac, talc.

##### Présentation :

Capsules : 75 mg, 110 mg et 150 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**L'interruption prématurée de tout anticoagulant, y compris PRADAXA, augmente le risque d'obstruction soudaine d'un vaisseau sanguin par un caillot de sang, ce qui peut causer la mort ou des lésions graves. Si vous devez cesser le traitement par PRADAXA, votre médecin pourrait vous prescrire un autre anticoagulant.**

**Un saignement très grave ou abondant peut survenir dans toute partie du corps pendant le traitement par PRADAXA.**

**Afin d'aider à prévenir les saignements graves avec PRADAXA, il est important de prendre PRADAXA**

**conformément aux directives du médecin.**

Dans de rares cas, comme par exemple si vous devez subir une chirurgie ou toute autre intervention urgente ou si vous avez un saignement non maîtrisé apparent ou non, il pourrait être nécessaire pour vous de cesser de prendre PRADAXA. Dans ces situations, PRAXBIND (idarucizumab), un antidote spécifique pouvant neutraliser l'effet de PRADAXA, peut être utilisé pour neutraliser immédiatement et complètement l'effet anticoagulant de PRADAXA.

Votre médecin vous informera lorsque le traitement par PRADAXA pourra être repris.

**AVANT de prendre PRADAXA, veuillez aviser votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si :**

- vous présentez une diminution modérée de la fonction rénale;
- vous êtes déshydraté;
- vous avez une maladie ou avez récemment subi une intervention qui augmente le risque de saignement, p. ex. : trouble de la coagulation, ulcère gastrique, biopsie, blessure très grave, inflammation d'une partie du cœur causée par une bactérie;
- vous avez plus de 75 ans;
- vous avez une maladie du foie grave ou possiblement mortelle ou vos taux d'enzymes hépatiques sont élevés;
- vous devez subir une chirurgie telle qu'une chirurgie du cerveau, du dos, des yeux ou toute autre intervention médicale ou dentaire effractive. Votre médecin pourrait vous demander de cesser de prendre PRADAXA temporairement quelques jours avant la chirurgie;
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir. Les effets de PRADAXA sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus;
- vous êtes sur le point d'accoucher;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous pesez moins de 50 kg;
- vous souffrez d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (trouble du système immunitaire qui entraîne un risque accru de caillots de sang).

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales. PRADAXA peut interagir avec d'autres médicaments. Cela pourrait entraîner des effets secondaires graves.

Il est important de connaître les médicaments que vous prenez. Gardez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin et/ou à votre pharmacien chaque fois que vous

obtenez un nouveau médicament.

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec PRADAXA :

- les antiacides utilisés pour le traitement des brûlures d'estomac. Si vous devez prendre un antiacide, prenez-le au moins deux heures après la prise de PRADAXA;
- les antibiotiques tels que la rifampicine et la clarithromycine;
- les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (ISRSN);
- les antifongiques, notamment l'itraconazole et le posaconazole par voie orale;
- les médicaments antirétroviraux utilisés pour traiter le VIH tels que le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et le tipranavir;
- les anticoagulants, y compris le clopidogrel, le prasugrel (EFFIENT) ou le ticagrélor (BRILINTA);
- les médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'un organe après une transplantation, y compris la cyclosporine et le tacrolimus;
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie tels que la carbamazépine;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles de rythme cardiaque tels que l'amiodarone (CORDARONE), la dronédarone (MULTAQ) et la quinidine;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, tels que l'AAS (aspirine), le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène;
- les inhibiteurs de la pompe à protons utilisés pour le traitement des brûlures d'estomac;
- le millepertuis, un médicament à base de plante médicinale;
- le vérapamil, un médicament utilisé pour réduire la tension artérielle.

**UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT**

Avant le début de votre traitement par PRADAXA et régulièrement par la suite, votre médecin évaluera le fonctionnement de vos reins.

Prenez PRADAXA exactement comme on vous l'a prescrit.

PRADAXA devrait être pris avec un grand verre d'eau, avec ou sans nourriture. Si PRADAXA vous donne des maux d'estomac, prenez-le avec de la nourriture ou dans

les 30 minutes suivant la prise de nourriture. Si, malgré ces précautions, PRADAXA vous donne toujours des maux d'estomac, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Il est important de continuer de prendre PRADAXA tel que prescrit.

**Les capsules doivent être avalées entières. Vous ne devez pas mâcher ni ouvrir les capsules. Ne pas saupoudrer les granules sur des aliments ni les mélanger dans du liquide.**

**Dose habituelle chez l'adulte :**

Si votre médecin vous a prescrit PRADAXA à prendre **deux fois par jour**, il est important que vous le preniez régulièrement à la même heure chaque jour à environ 12 heures d'intervalle.

- **Suite à une arthroplastie du genou ou de la hanche :**  
220 mg une fois par jour, soit deux (2) capsules à 110 mg, prises en même temps.

Selon votre fonction rénale ou d'autres médicaments que vous prenez, votre médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible de 150 mg une fois par jour, soit deux (2) capsules à 75 mg, prises en même temps.

Prenez PRADAXA pendant la durée que vous indiquera le médecin.

- **Traitement des caillots de sang et prévention de la formation de nouveaux caillots dans les veines des jambes et des poumons :** 300 mg par jour, soit une (1) capsule à 150 mg, deux fois par jour.

Vous commencerez à prendre PRADAXA après un traitement anticoagulant administré par injection pendant 5 à 10 jours.

Le médecin déterminera la durée de votre traitement par PRADAXA. Vous devriez donc le prendre jusqu'à ce que votre médecin vous demande d'arrêter.

Si vous avez 80 ans ou plus ou que le médecin croit que vous êtes plus susceptible aux hémorragies : 220 mg par jour, soit une (1) capsule à 110 mg deux fois par jour.

- **Patients ayant un rythme cardiaque irrégulier (fibrillation auriculaire) :** 300 mg par jour, soit une (1) capsule à 150 mg deux fois par jour.

Si vous avez 80 ans ou plus ou que le médecin croit que vous êtes plus susceptible aux hémorragies : 220 mg par jour, soit une (1) capsule à 110 mg deux fois par jour.

**Passage d'un autre traitement à PRADAXA :**

Si vous prenez présentement de la warfarine, un anticoagulant, ou recevez un traitement anticoagulant administré par injection et que votre médecin a décidé qu'un traitement par PRADAXA

est approprié dans votre cas, assurez-vous de lui demander quand et comment vous pouvez commencer à prendre PRADAXA.

**Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de PRADAXA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

Si vous prenez une dose plus élevée de PRADAXA que celle recommandée, votre risque d'hémorragie pourrait augmenter. Votre médecin peut effectuer un test sanguin visant à déterminer votre risque d'hémorragie.

Dans les situations nécessitant une neutralisation rapide de l'effet anticoagulant de PRADAXA, un antidote spécifique appelé PRAXBIND (idarucizumab) capable de neutraliser l'effet de PRADAXA peut possiblement être utilisé dans les hôpitaux et les salles d'urgence.

**Omission de dose :**

Quelle que soit la raison du traitement, si vous oubliez de prendre PRADAXA, ne doublez pas la dose pour compenser la dose omise.

- **Suite à une arthroplastie du genou ou de la hanche :** Prenez la prochaine dose comme prévu le lendemain.
- **Traitement des caillots de sang et prévention de la formation de nouveaux caillots dans les veines des jambes et des poumons :** Prenez votre dose dès que vous vous en souvenez. S'il reste moins de 6 heures avant votre prochaine dose, prenez votre prochaine dose à l'heure prévue.
- **Patients ayant un rythme cardiaque irrégulier (fibrillation auriculaire) :** Prenez votre dose dès que vous vous en souvenez. S'il reste moins de 6 heures avant votre prochaine dose, prenez votre prochaine dose à l'heure prévue.

Si vous avez subi une arthroplastie du genou ou de la hanche ou recevez un traitement pour la prévention des caillots de sang dans les veines des jambes ou des poumons et cessez de prendre PRADAXA avant d'en recevoir la directive de votre médecin, vous courez le risque qu'un caillot de sang se forme dans une veine de votre jambe ou dans vos poumons, ce qui pourrait mettre votre vie en danger.

Si vous souffrez de fibrillation auriculaire et cessez de prendre PRADAXA sans en parler à votre médecin, vous courez le risque de subir un AVC ou d'autres



complications dues à la formation de caillots de sang pouvant causer la mort ou une invalidité grave.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Vous ne devez pas oublier que tout médicament d'ordonnance peut causer un risque et que tous les risques possibles ne sont peut-être pas encore connus pour l'instant.

Étant donné que PRADAXA agit sur le système de coagulation, la majorité des effets secondaires sont associés à des signes d'ecchymose (bleus) ou de saignement.

**Bien que cet effet soit rare, PRADAXA peut causer une hémorragie très grave ou abondante dans toute partie du corps. Une telle hémorragie pourrait entraîner une diminution de vos capacités physiques ou même la mort.**

**Si vous faites une chute ou si vous vous blessez durant le traitement par PRADAXA, surtout si vous vous frappez la tête, veuillez obtenir des soins médicaux d'urgence. Vous devriez vous faire examiner par un médecin car votre risque de saignement pourrait être plus élevé.**

Les patients traités par PRADAXA pourraient présenter les effets secondaires suivants :

- douleur abdominale, diarrhée, brûlures d'estomac, nausées, reflux de suc gastrique, maux d'estomac, vomissements;
- difficulté à avaler;
- ecchymose (bleus);
- urticaires, démangeaisons, éruption cutanée;
- perte de cheveux;
- baisse du nombre ou absence de globules blancs dans le sang (lesquels aident à combattre les infections).

PRADAXA peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang visant à évaluer le fonctionnement de vos reins ou de votre foie, ainsi que le nombre de plaquettes et de globules rouges (anémie). Votre médecin demandera des analyses de sang et en interprétera les résultats.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médica-
------------------	--	------------------------------

	Si grave seulement	Dans tous les cas	ment et obtenez immédiatement des soins médicaux	
Fréquent	Anémie : fatigue, faiblesse, pâleur, froidure des mains et des pieds	✓		
	Saignement du pénis/vagin		✓	
	Sang dans l'urine ou urine de teinte rosée ou rougeâtre		✓	
	Saignement dans l'estomac ou les intestins : selles plus foncées (comme du goudron), traces de sang rouge vif visibles dans la toilette ou sur le papier hygiénique, vomissement de sang		✓	
	Ecchymose (bleu) ou saignement dû à une blessure ou après une opération	✓		
	Après une chirurgie : saignement grave de la plaie chirurgicale, d'une blessure ou d'autres procédures			✓
	Après une chirurgie : écoulement de la plaie chirurgicale		✓	
	Saignement de nez	✓		
	Saignement sous la peau	✓		

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent	<b>Réaction allergique, y compris œdème de Quincke :</b> éruption cutanée, urticaires, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
	<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> ecchymose (bleu), saignements, fatigue et faiblesse		✓	
	<b>Toux produisant du sang ou crachats teintés de sang</b>		✓	
	<b>Saignement dans une articulation :</b> douleur ou enflure à un endroit précis d'un genou, d'une cheville ou d'une épaule		✓	
	<b>Saignement au niveau du rectum ou des hémorroïdes</b>		✓	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
<b>Saignement au site d'insertion d'un cathéter dans une veine</b>		✓		
<b>Saignement dans le cerveau :</b> maux de tête, trouble de la vue, difficulté à parler, perte d'équilibre, manque de coordination, faiblesse d'un seul côté du corps, engourdissement				✓
<b>Inflammation de l'estomac, de l'œsophage (tube digestif) :</b> difficulté à avaler ou douleur en avalant, brûlures d'estomac, plaies dans la bouche, sensation d'avoir quelque chose coincé dans la gorge, nausées, vomissements			✓	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
	<b>Trouble du foie</b> : nausées, vomissements, perte de l'appétit accompagnés de démangeaisons, d'un jaunissement de la peau ou des yeux et d'une urine foncée			✓
<b>Fréquence inconnue</b>	<b>Agranulocytose et neutropénie</b> (diminution du nombre ou absence de globules blancs) qui peuvent se manifester sous forme d'une infection fréquente accompagnée de fièvre, d'un mal de gorge ou d'ulcères dans la bouche		✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par PRADAXA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### ENTREPOSAGE

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie. N'utilisez pas PRADAXA après la date d'expiration imprimée sur la boîte ou la plaquette alvéolée.

Garder à une température entre 15 et 30 °C. Entreposer les

capsules dans l'emballage original afin de les protéger de l'humidité.

Au retrait d'une capsule de la plaquette alvéolée, suivre les instructions ci-dessous :

- Détacher une alvéole de la plaquette alvéolée le long de la ligne perforée.
- Enlever la pellicule en aluminium, puis retirer la capsule.
- Il ne faut pas percer la pellicule avec la capsule.
- Il ne faut pas enlever la pellicule avant qu'une capsule ne soit requise.

Ne pas placer les capsules dans un pilulier, sauf si les capsules peuvent demeurer dans l'emballage original.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

**Pour en savoir plus sur PRADAXA :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements aux consommateurs. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-ingelheim.ca>) ou en communiquant avec le fabricant, Boehringer

Ingelheim (Canada) Ltée, au 1-800-263-5103, poste 84633.

Le présent feuillet a été rédigé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Ces renseignements étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Dernière révision : 23 mars 2020