MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-DABIGATRAN

Dabigatran etexilate en capsules

75 mg, 110 mg et 150 mg

Dabigatran etexilate (sous forme de mésylate de dabigatran etexilate)

Anticoagulant

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de révision :
5 août 2025

Numéro de contrôle : 298533

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 37
SURDOSAGE 43
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 45
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 51
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 51
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 51
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 53
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 53
ESSAIS CLINIQUES 55
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 83
TOXICOLOGIE 84
RÉFÉRENCES 86
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS 87

PrAPO-DABIGATRAN

Dabigatran etexilate en capsules

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à 75 mg, 110 mg et 150 mg	Acide fumarique, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, mannitol, et stéarate de magnésium. L'enveloppe de la capsule en HPMC contient les ingrédients suivants : Bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, encre noire, hypromellose, oxyde de fer rouge, et oxyde de fer jaune. L'encre d'impression contient les ingrédients suivants : Ammoniaque concentré, gomme-laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, et propylèneglycol.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-DABIGATRAN (dabigatran etexilate) est indiqué pour :

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

Gériatrie (> 65 ans) : Une augmentation de l'exposition au dabigatran a été démontrée chez la plupart des sujets âgés. Cette augmentation est habituellement associée à la diminution de la fonction rénale due au vieillissement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du dabigatran etexilate n'ont pas été établies chez les enfants de moins de <18 ans. Par conséquent, APO-DABIGATRAN n'est pas indiqué chez cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

APO-DABIGATRAN est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr-e < 30 mL/min);
- Patients présentant des manifestations hémorragiques, un saignement actif cliniquement significatif, 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 d'hémorragie cliniquement significatif, telles qu'un infarctus cérébral étendu (hémorragique ou ischémique) au cours des 6 derniers mois, un ulcère gastroduodénal en évolution avec saignement récent;
- Association avec des inhibiteurs **puissants** de la glycoprotéine P (gp-P), comme le kétoconazole administré par voie orale ou le glécaprévir/pibrentasvir par voie orale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de la gp-P et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- Association avec tout autre anticoagulant, dont :
  - héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux central ou artériel, 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 APO-DABIGATRAN remplace ces médicaments ou est remplacé par ces médicaments;
- Patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Patients atteints de valvulopathie*);
- Patients présentant une hypersensibilité connue au dabigatran, au dabigatran etexilate, à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant du contenant. Pour obtenir 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 APO-DABIGATRAN, AUGMENTE LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES.

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

Hémorragie

Comme c'est le cas avec tous les anticoagulants, APO-DABIGATRAN (dabigatran etexilate) devrait être utilisé avec prudence lorsqu'il existe un risque accru d'hémorragie. La possibilité d'une hémorragie devrait 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 APO-DABIGATRAN. Une chute inexpliquée de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou de la tension artérielle doit faire rechercher l'origine d'une hémorragie.

APO-DABIGATRAN ne devrait pas être prescrit aux patients présentant un risque élevé connu d'hémorragie (voir CONTRE-INDICATIONS).

En cas d'hémorragie grave, le traitement par APO-DABIGATRAN doit être interrompu et l'origine du saignement rapidement recherchée.

Dans le cas d'une hémorragie potentiellement mortelle ou non maîtrisée 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 d'hémorragie ou d'anémie, à rechercher la présence de sang occulte dans les selles ou à exclure une baisse significative du taux d'hémoglobine), surtout en présence de facteurs augmentant le risque d'hémorragie (voir le Tableau 1 ci-dessous et la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 14).

Tableau 1 : Facteurs augmentant le risque d'hémorragie identifiés dans le cadre des études cliniques

Facteurs augmentant les concentrations plasmatiques du dabigatran	Insuffisance rénale modérée (ClCr-e de 30 à 50 mL/min)
	Administration concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P, 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 ticagrélor
	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
	Agents thrombolytiques
Maladies/interventions associées à des risques particuliers d'hémorragie	Troubles de la coagulation congénitaux ou acquis
	Thrombopénie ou troubles de la fonction plaquettaire
	Maladie ulcéreuse gastro-intestinale en évolution
	Saignement gastro-intestinal récent
	Biopsie ou traumatisme grave récent

	Hémorragie intracrânienne récente
	Chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique
	Endocardite bactérienne
Autres	Âge ≥ 75 ans

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

Antiplaquettaires:
Prasugrel et ticagrélor : L'utilisation concomitante de prasugrel et de ticagrélor, des inhibiteurs du récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP), avec le dabigatran etexilate n'a pas fait l'objet d'études sur la prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et n'est donc pas recommandée comme traitement d'association. Il faut noter que l'administration concomitante de ticagrélor augmente l'exposition au dabigatran (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 14, Ticagrélor).

AINS, AAS ou clopidogrel : L'utilisation concomitante d'AAS ou d'autres antiplaquettaires, comme le clopidogrel, lorsque des soins médicaux sont nécessaires pour 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'administration concomitante d'AAS ou de clopidogrel et de dabigatran etexilate a presque doublé le risque d'hémorragie grave, et ce, peu importe la dose de dabigatran etexilate utilisée. Toutefois, il y avait peu d'amélioration quant au risque d'AVC et d'embolies systémiques. Une augmentation du risque d'hémorragie grave a également été notée lors de l'administration concomitante avec l'agent de comparaison à l'étude, soit la warfarine. L'administration concomitante de dabigatran etexilate 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 gp-P : L'administration concomitante de dabigatran etexilate et d'inhibiteurs puissants de la gp-P, p. ex. le kétoconazole par voie orale ou le glécaprévir/pibrentasvir par voie orale, est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

APO-DABIGATRAN ne devrait pas être administré 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 de dabigatran etexilate, une évaluation minutieuse des risques par rapport aux bienfaits s'impose avant d'administrer des agents thrombolytiques en raison de l'augmentation possible du risque d'hémorragie grave. L'administration d'agents thrombolytiques dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu ou de l'AVC ischémique aigu en association avec le dabigatran etexilate peut être envisagée, à condition d'avoir confirmé que le temps de thrombine (TT), le temps de coagulation sous écarine (TCE) ou le temps de céphaline activée (TCA) n'ont pas dépassé la limite supérieure de la normale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais 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 devrait évaluer avec soin les risques éventuels par rapport aux bienfaits possibles avant d'administrer ce traitement en association avec APO-DABIGATRAN.

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

Système cardiovasculaire

Infarctus aigu du myocarde (IAM)

On devrait envisager d'interrompre le traitement par APO-DABIGATRAN 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 aortocoronarien. Si un traitement thrombolytique doit être instauré, l'interruption du traitement par le dabigatran etexilate devrait également être envisagée étant donné que le risque d'hémorragie pourrait augmenter. Les victimes d'un infarctus aigu du myocarde devraient être traitées conformément aux lignes directrices cliniques en vigueur. Chez ces patients, le traitement par APO-DABIGATRAN pourrait 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 APO-DABIGATRAN (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 APO-DABIGATRAN à raison de 150 mg deux fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par APO-DABIGATRAN.

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 APO-DABIGATRAN en association avec des antiplaquettaires une fois que l'hémostase est établie.

Patients atteints de valvulopathie
L'innocuité et l'efficacité du dabigatran etexilate n'ont pas été évaluées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ou chez ceux atteints de maladies cardiaques rhumatismales significatives sur le plan hémodynamique, notamment la sténose mitrale avec ou sans fibrillation auriculaire. On a signalé à l'occasion des cas de thromboembolie chez des patients porteurs de valvules cardiaques mécaniques. Par conséquent, l'administration d'APO-DABIGATRAN n'est pas recommandée dans ce contexte.

Une étude de phase II a examiné les effets du dabigatran etexilate et de la warfarine dans une population de 252 patients qui comprenait des patients ayant reçu une prothèse valvulaire mécanique lors d'une intervention chirurgicale récente (durant leur séjour à l'hôpital) et des 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 une sténose aortique, une régurgitation aortique et/ou une régurgitation mitrale, et 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-ß 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).

Fonction hépatique

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

Fonction 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 du dabigatran etexilate n'ont pas été établies pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'embolie pulmonaire qui sont instables sur le plan hémodynamique ou qui pourraient avoir besoin d'une thrombolyse ou d'une embolectomie

pulmonaire. Chez ces patients, l'anticoagulothérapie initiale devrait exclure l'utilisation d'APO-DABIGATRAN (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Autres chirurgie/interventions

Comme c'est le cas avec tout anticoagulant, les patients recevant APO-DABIGATRAN et devant subir une chirurgie ou une intervention effractive sont exposés à un risque accru d'hémorragie. Dans de telles circonstances, l'interruption temporaire d'APO-DABIGATRAN 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 non urgente : L'administration d'APO-DABIGATRAN devrait être interrompue au moins 24 heures avant l'intervention dans la mesure du possible, selon le jugement clinique du médecin.

Chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) ou subissant une chirurgie lourde pouvant nécessiter un bilan complet de l'hémostase : envisager l'interruption du traitement par APO-DABIGATRAN 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, Insuffisance rénale). Cet aspect devrait être pris en compte 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 non urgente	
		Risque élevé d'hémorragie ou de chirurgie lourde	Risque standard
≥ 80	~ 13*	2 jours avant	24 heures avant
≥ 50 et < 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 : APO-DABIGATRAN est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte rénale grave (ClCr-e < 30 mL/min) (voir CONTRE-

INDICATIONS). Si une insuffisance rénale aiguë survient avant qu'une chirurgie soit nécessaire, l'administration d'APO-DABIGATRAN devrait généralement être interrompue au moins 5 jours avant toute chirurgie lourde.

En cas d'intervention d'urgence : Si une intervention d'urgence est nécessaire, l'administration d'APO-DABIGATRAN devrait être interrompue temporairement en raison du risque accru d'hémorragie. Si possible, la chirurgie urgente ou l'intervention d'urgence devrait être retardée d'au moins 12 heures après la prise de la dernière dose d'APO-DABIGATRAN, et le risque d'hémorragie devrait être soupesé par rapport à la nature urgente de l'intervention jugée nécessaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Anesthésie rachidienne/péridurale périopératoire, ponction lombaire
Des interventions comme une anesthésie rachidienne peuvent nécessiter un bilan complet de l'hémostase. Chez les patients traités par APO-DABIGATRAN pour la prévention de la TEV après une chirurgie orthopédique lourde 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 périrachidiennes, l'administration de la première dose d'APO-DABIGATRAN devrait se faire une fois l'hémostase établie et pas moins de 2 heures après la ponction ou le retrait des cathéters nécessaires à ces interventions.

Le risque de survenue de ces événements rares peut être plus élevé en cas d'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou lors de l'utilisation concomitante d'autres produits qui affectent l'hémostase. Par conséquent, l'administration d'APO-DABIGATRAN n'est pas recommandée chez les patients qui doivent subir une anesthésie avec cathéters périduraux à demeure postopératoires.

Période postopératoire
Le traitement par APO-DABIGATRAN devrait être réinstauré/instauré dès que le bilan complet de l'hémostase est établi et que la situation clinique le permet.

La neutralisation de l'effet du dabigatran expose les patients au risque d'événements thrombotiques associé à leur maladie sous-jacente. Le traitement par APO-DABIGATRAN 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.

Fonction rénale

Il faut évaluer la clairance de la créatinine estimée (ClCr-e) chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par APO-DABIGATRAN et surveiller la fonction rénale durant le traitement par APO-DABIGATRAN, selon la situation clinique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

APO-DABIGATRAN est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave (ClCr-e < 30 mL/min) (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration d'APO-DABIGATRAN devrait être interrompue chez les patients qui présentent une insuffisance rénale aiguë pendant le traitement.

Néphropathie liée aux anticoagulants
Des cas de néphropathie liée aux anticoagulants (NLA) ont été signalés après la mise en marché suivant l'utilisation d'dabigatran etexilate en capsules, se manifestant par une lésion rénale aiguë. Une surveillance étroite, y compris une évaluation de la fonction rénale, est recommandée chez les patients présentant une anticoagulation excessive, une fonction rénale compromise et une hématurie.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée sur l'administration de dabigatran etexilate chez les femmes enceintes; par conséquent, le risque potentiel chez ces patientes n'est pas connu. Les femmes devraient éviter de devenir enceinte pendant le traitement par APO-DABIGATRAN. De plus, les femmes enceintes ne devraient pas recevoir un traitement par APO-DABIGATRAN, 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^{e} jour de gestation), des doses correspondant à une exposition humaine d'environ 2,6 à 3,0 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). 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 la fréquence des cas d'ossification tardive ou anormale du crâne et des vertèbres chez le rat, le médicament n'a pas causé de malformations graves chez le rat ni chez le lapin.

Travail et accouchement : L'innocuité et l'efficacité du dabigatran etexilate durant le travail et l'accouchement n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études cliniques. On doit soupeser les risques et les bienfaits associés à l'utilisation du dabigatran etexilate 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^{e} jour de gestation) au sevrage des ratons (21^{e} jour de lactation), à des doses correspondant à une exposition humaine d'environ 2,6 fois la DMRH.

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 du dabigatran etexilate 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).

Gériatrie (> 65 ans) : Une augmentation de l'exposition au médicament a été démontrée chez la plupart des sujets âgés; plus particulièrement chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale liée au vieillissement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du dabigatran etexilate n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, APO-DABIGATRAN n'est pas indiqué chez cette population de patients.

Patients de faible poids corporel (< 50 kg) : En raison du nombre limité de données disponibles chez ces patients, le dabigatran etexilate devrait être utilisé avec prudence.

Surveillance et essais de laboratoire

Même s'il n'est pas nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant d'APO-DABIGATRAN dans 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 d'APO-DABIGATRAN, le dabigatran prolonge le temps de coagulation mesuré par :

- le temps de céphaline activée (TCA);
- le temps de thrombine (TT) et;
- le temps de coagulation sous écarine (TCE).

Chez les patients qui présentent une hémorragie causée par l'effet accru du dabigatran, il faut s'attendre à ce que le résultat aux tests de coagulation soit élevé, et ces tests pourraient être utiles pour évaluer l'effet anticoagulant du dabigatran.

Dosage du temps de **thrombine Hemoclot® étalonné** 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 dabigatran etexilate. 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.

La mesure du temps de prothrombine (RIN) ne devrait pas être effectuée chez les patients sous dabigatran etexilate. Le temps de prothrombine (RIN) n'est pas une mesure fiable et on a signalé des élévations faussement positives du RIN.

Sensibilité et précision des tests 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 l'administration 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 pourrait être trop sensible aux concentrations plasmatiques de dabigatran situées 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 pourrait 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 étalonné des inhibiteurs directs de la thrombine Hemoclot® (test du temps de thrombine, version dite « diluée »), tenant compte des normes en vigueur pour le dabigatran, qui devrait 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 situées à l'intérieur de la plage de concentrations plasmatiques pertinentes du point de vue clinique et il a été associé à un niveau adéquat de sensibilité et de précision. 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 un risque accru d'hémorragie
Temps de thrombine : Une mesure du temps de thrombine effectuée à l'aide du test de dosage étalonné 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 dabigatran etexilate 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 d'hémorragie.

Temps de céphaline activée : Les patients atteints de fibrillation auriculaire ayant reçu du dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour, obtenant un temps de céphaline active supérieur à 2,0 à 3,0 fois les limites de la normale à la concentration minimale du médicament, étaient considérés comme présentant un risque accru d'hémorragie.

Résultats de tests de coagulation indiquant un manque d'efficacité
Temps de céphaline activée : Un temps de céphaline activée situé dans les limites de la normale chez les patients ayant reçu une anticoagulation par le dabigatran etexilate indique que l'effet anticoagulant n'est pas maintenu dans une mesure raisonnable, et ainsi toute chirurgie prévue comportant un risque élevé d'hémorragie peut avoir lieu, si nécessaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité générale du dabigatran etexilate a été évaluée auprès de 23 393 patients ayant reçu un traitement par le dabigatran etexilate dans le cadre de 11 études 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 uniquotidienne de 150 mg ou de 220 mg de dabigatran etexilate à la suite d'une chirurgie orthopédique lourde non urgente (traitement de

courte durée d'un maximum de 42 jours) dans le cadre de 6 études cliniques, 9 % ont présenté des effets indésirables et environ 10 % des patients traités par l'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 le dabigatran etexilate à raison de 150 mg deux fois par jour dans le cadre d'études 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 % ont présenté des effets indésirables.

Parmi les 2 114 patients ayant reçu le dabigatran etexilate à raison de 150 mg deux fois par jour dans le cadre d'études 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 % ont présenté des effets indésirables. Un ensemble de 552 patients ont été transférés de l'étude RE-COVER (traitement de la TVP et/ou de l'embolie pulmonaire en phase aiguë) à l'étude RE-MEDY et ont été inclus à la fois dans le total des patients traités en phase aiguë et dans le total des patients traités pour la prévention de la récurrence.

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients atteints de fibrillation auriculaire – étude RE-LY :
Parmi les 12 042 patients exposés au dabigatran etexilate dans le cadre de l'étude RE-LY, 6 059 ont reçu la dose 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 le dabigatran etexilate 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 l'manifestation indésirables le plus important du dabigatran etexilate. Un saignement de toute nature ou toute gravité a été observé chez près de 14 % des patients ayant reçu un traitement de courte durée par suite d'une arthroplastie non urgente 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 études 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 des saignements (toutes causes confondues).

Bien que rarement rapporté dans les études cliniques, un saignement important 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 le dabigatran etexilate pour diverses indications ne sont pas interchangeables, une description sommaire des hémorragies graves et de

tous les saignements est fournie par indication et/ou par étude au Tableau 3, Tableau 4, Tableau 5, Tableau 6, Tableau 7 et Tableau 8 ci-dessous.

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 événement hémorragique pendant la période de traitement pour la prévention de la TEV dans le cadre des études RE-MODEL et RE-NOVATE, 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)	1 825 (100)	1 848 (100)
Événements hémorragiques graves*	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Tout saignement	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Tableau 4 : Nombre (%) de patients ayant présenté un événement hémorragique pendant la période de traitement pour la prévention de la TEV dans le cadre de l'étude RE-MOBILIZE, 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)	857 (100)	868 (100)
Événements hémorragiques graves*	5 (0,6)	5 (0,6)	12 (1,4)
Tout saignement	72 (8,3)	74 (8,6)	84 (9,7)

* Événements hémorragiques graves : un événement hémorragique grave était défini comme étant tout saignement manifeste sur le plan clinique associé à une baisse de l'hémoglobine ≥ 20 g/L; tout saignement manifeste sur le plan clinique nécessitant la transfusion de ≥ 2 unités de globules concentrés ou de sang total; tout saignement mortel, rétropéritonéal, intracrânien, intraoculaire ou intrarachidien; tout saignement nécessitant l'interruption du traitement ou une nouvelle chirurgie. Une hémorragie grave 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 graves*, des événements hémorragiques graves 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 études RE-COVER et RE-COVER II (données regroupées)

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

* Dans les études RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY et RE-SONATE, les événements hémorragiques graves étaient définis selon les recommandations de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Un événement hémorragique était classé dans la catégorie des événements hémorragiques graves s'il répondait à au moins un des critères suivants :

- Hémorragie mortelle;
- Hémorragie symptomatique survenant dans une région ou un organe importants : intracrânien, intrarachidien, intraoculaire, rétropéritonéal, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome compartimental. Pour qu'une hémorragie survenant dans une région ou un organe important soit classée parmi les événements hémorragiques graves, elle devait être associée à un tableau 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 total 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 dans la catégorie des événements hémorragiques pertinents sur le plan clinique s'il répondait à au moins un des critères suivants :

- Hématome cutané spontané ≥ 25 cm^2;
- 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 total ou de globules rouges;

- Tout autre événement hémorragique considéré comme pertinent sur le plan clinique par l'investigateur.

[&] Supérieur et statistiquement significatif par rapport à la warfarine.

Les événements hémorragiques observés avec les deux traitements étaient notés dès la première administration de dabigatran etexilate ou de warfarine une fois que le traitement par voie parentérale avait été interrompu (période de traitement par voie orale seulement). Ces événements comprenaient tous les événements hémorragiques survenus durant le traitement par le 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 : Fréquence (%) des événements hémorragiques considérés comme événements hémorragiques graves*, événements hémorragiques graves ou pertinents sur le plan clinique[#] et tout événement hémorragique survenus chez des patients ayant participé à l'étude RE-MEDY; ils comprennent les événements survenus entre la première administration du médicament actif à l'étude et 6 jours après la dernière dose du médicament à l'étude

	Dabigatran etexilate à 150 mg bid N (%)	**Warfarine N (%)**	**Rapport des risques instantanés vs valeur estimée pour la warfarine (IC à 95 %)**
Nombre de patients	1430 (100)	1426 (100)	
Événements hémorragiques graves	13 (0,9)	25 (1,8)	0,54 (0,25, 1,16)
Valeur *p* pour la supériorité			0,1135
Événements hémorragiques graves ou pertinents sur le plan clinique	80 (5,6)	145 (10,2)	0,55 (0,41, 0,72)
Valeur *p* pour la supériorité			< 0,0001[&]
Tout événement hémorragique	278 (19,4)	373 (26,2)	0,71 (0,61, 0,83)
Valeur *p* pour la supériorité			< 0,0001[&]
Hémorragie mortelle	0 (0,0)	1 (0,1)	− (−, −)

*[#] Voir les notes sous le Tableau 5.

[&] Statistiquement significatif.

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

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

* Dans l'étude RE-SONATE, les événements hémorragiques pertinents sur le plan clinique étaient définis par une hémorragie rapportée par l'investigateur comme manifeste et ne répondant pas aux critères d'événement hémorragique grave, 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, comme une 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 – étude RE-LY

Dans le Tableau 8, la catégorie des hémorragies graves comprend à la fois les hémorragies potentiellement mortelles et celles ne mettant pas la vie en danger. Les hémorragies intracrâniennes sont indiquées comme une sous-catégorie des hémorragies potentiellement mortelles. Les hémorragies intracrâniennes comprennent les hémorragies intracérébrales (AVC hémorragique), sous-arachnoïdiennes et sous-durales. Par conséquent, il est possible que ces événements soient pris en compte dans plusieurs catégories.

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

	Dabigatran etexilate à 110 mg bid N (%)	**Dabigatran etexilate à 150 mg bid N (%)**	**Warfarine** N (%)**
Patients répartis au hasard	6015	6076	6022
Années-patients	11899	12033	11794
Événements hémorragiques graves*	347 (2,9)	409 (3,4)	426 (3,6)
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	0,81 (0,70, 0,93)	0,94 (0,82, 1,08)	
Valeur *p*	0,0027	0,4070	
Événements hémorragiques graves potentiellement mortels	151 (1,3)	183 (1,5)	221 (1,9)

	Dabigatran etexilate à 110 mg bid N (%)	Dabigatran etexilate à 150 mg bid N (%)	Warfarine** N (%)
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	0,68 (0,55, 0,83)	0,81 (0,67, 0,99)	
Valeur *p*	0,0002	0,0357	
Hémorragies intracrâniennes[+]	27 (0,2)	39 (0,3)	91 (0,8)
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	0,29 (0,19, 0,45)	0,42 (0,29, 0,61)	
Valeur *p*	< 0,0001	< 0,0001	
Hémorragie mortelle	26 (0,22)	0,30 (0,25)	42 (0,36)
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	0,61 (0,38, 1,00)	0,70 (0,44, 1,12)	
Valeur *p*	0,0491	0,1338	
Tout événement hémorragique[a]	1 759 (14,8)	1 997 (16,6)	2 169 (18,4)
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	0,78 (0,74, 0,83)	0,91 (0,85, 0,96)	
Valeur *p*	< 0,0001	0,0017	

***** Hémorragies attestées.

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

[+] L'hémorragie intracrânienne comprend l'AVC hémorragique et l'hémorragie sous-durale et/ou sous-arachnoïdienne attestés.

[a] Événements hémorragiques signalés par l'investigateur.

Les hémorragies graves 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 ou un organe important : intraoculaire, intracrânien, intrarachidien ou intramusculaire avec syndrome compartimental, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie intra-articulaire ou hémorragie péricardique.

Les hémorragies graves étaient classées dans la catégorie des hémorragies potentiellement mortelles si elles 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.

<u>Patients âgés de plus de 75 ans</u>

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 : Taux annualisés des paramètres clés de l'innocuité observés au cours de l'étude RE-LY chez les patients âgés de plus de 75 ans prenant ou non des antiplaquettaires (AP) ou des inhibiteurs de la glycoprotéine P (inh. gp-P)

Groupe	Traitement	Nombre de patients	Nombre de patients	Hémorragie grave (%/an)	Hémorragie menaçant la vie (%/an)	Hémorragie intracrânienne (%/an)	AVC/ ES (%/an)	AVC ischémique (%/an)	Tout décès (%/an)
> 75 ans **sous** AP ou inh. gp-P	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+	1 422	5,20	2,71	1,61	1,13	2,53	1,72	5,53
> 75 ans **sans** AP ou inh. gp-P	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+	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 observés au cours des études cliniques

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

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

Tableau 10 : Effets indésirables courants observés chez ≥ 1 % des patients traités par le dabigatran dans les études sur la prévention de la TEV contrôlées par traitement actif

	Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate à 220 mg N (%)	Énoxaparine[b] N (%)
	2 737 (100)	2 682 (100)	3 108 (100)
Système sanguin et lymphatique			
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)
Complications chirurgicales			
Exsudation	130 (4,7)	130 (4,8)	93 (3,0)
Hématome postopératoire	66 (2,4)	45 (1,7)	78 (2,5)
Hémorragie postopératoire	28 (1,5)	43 (2,4)	32 (1,7)
Anémie postopératoire	37 (1,4)	54 (2,0)	56 (1,8)
Hématome traumatique	37 (1,4)	41 (1,5)	51 (1,6)
Écoulement postopératoire	31 (1,1)	34 (1,3)	31 (1,0)
Épreuves de laboratoire			
SGPT ≥ 3 x LSN	68 (2,5)	58 (2,2)	95 (3,5)[a]
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 à 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 ≥ 1 % des patients dans le groupe ayant reçu le dabigatran pour traiter une TVP ou une embolie pulmonaire aiguës dans les études RE-COVER et RE-COVER II (données regroupées) et dans le groupe ayant reçu le dabigatran pour prévenir la récurrence de la TVP ou de l'embolie pulmonaire dans les études RE-MEDY et RE-SONATE

	Études RE-COVER et RE-COVER II (données regroupées)		Études RE-MEDY et RE-SONATE		
Système, appareil ou organe	**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 %
Troubles vasculaires					
Hématome	15 (0,6)	37 (1,4)	21 (1,0)	28 (2,0)	2 (0,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Épistaxis	33 (1,3)	81 (3,2)	31 (1,5)	58 (4,1)	3 (0,5)
Troubles gastro-intestinaux					

	Études RE-COVER et RE-COVER II (données regroupées)		Études RE-MEDY et RE-SONATE		
Système, appareil ou organe	**Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)**	**Warfarine N (%)**	**Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)**	**Warfarine N (%)**	**Placebo N (%)**
Hémorragie gastro-intestinale	60 (2,4)	95 (3,7)	59 (2,8)	57 (4,0)	3 (0,5)
Hémorragie rectale	*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)
Douleur abdominale	-	-	20 (1,0)	4 (0,3)	7 (1,2)
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés					
Hémorragie cutanée	32 (1,3)	51 (2,0)	29 (1,4)	41 (2,9)	2 (0,3)
Contusion	*22 (0,9)*	*41 (1,6)*	*25 (1,2)*	*20 (1,4)*	*1 (0,2)*
Troubles rénaux et urinaires					
Hémorragie génito-urinaire	36 (1,4)	65 (2,5)	25 (1,2)	36 (2,5)	1 (0,2)
Hématurie	*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 – étude RE-LY

Tableau 12 : Effets indésirables courants observés chez ≥ 1 % des patients atteints de fibrillation auriculaire et traités par le dabigatran dans l'étude RE-LY contrôlée par traitement actif

	Dabigatran etexilate à 110 mg N (%)	Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)	Warfarine N (%)
	5 983 (100)	6 059 (100)	5 998 (100)
Hémorragies et anémie*	**599 (10,0)**	**747 (12,3)**	**825 (13,8)**
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)
Troubles gastro-intestinaux*	**735 (12,3)**	**772 (12,7)**	**220 (3,7)**
Douleur abdominale	135 (2,3)	134 (2,2)	15 (0,3)
Diarrhée	75 (1,3)	71 (1,2)	11 (0,2)

	Dabigatran etexilate à 110 mg N (%)	**Dabigatran etexilate à 150 mg N (%)**	**Warfarine N (%)**
	5 983 (100)	6 059 (100)	5 998 (100)
Dyspepsie	250 (4,2)	234 (3,9)	13 (0,2)
Nausée	58 (1,0)	73 (1,2)	12 (0,2)

* Fréquence regroupée de toutes les réactions indésirables touchant les différents systèmes, appareils ou organes de l'organisme, y compris les réactions survenant chez < 1 % des patients et ne figurant pas dans le Tableau 12 ci-dessus.

Des réactions indésirables gastro-intestinales sont survenues plus fréquemment avec le dabigatran etexilate qu'avec la warfarine. Ces réactions 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 [RGO], 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 le dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour comparativement au traitement par la warfarine (voir le Tableau 12 ci-dessus). Les hémorragies gastro-intestinales graves attestées ont été signalées à une fréquence de 1,1 %, de 1,6 % et de 1,1 % (taux annualisés) dans les groupes sous dabigatran etexilate à 110 mg, sous dabigatran etexilate à 150 mg et sous warfarine, respectivement. Des hémorragies gastro-intestinales potentiellement mortelles sont survenues à une fréquence de 0,6 %, 0,8 % et 0,5 % dans les groupes sous dabigatran etexilate à 110 mg, sous dabigatran etexilate à 150 mg et sous warfarine, respectivement. La fréquence des hémorragies gastro-intestinales toutes catégories confondues était de 5,4 %, 5,7 % et 3,9 % dans les groupes sous dabigatran etexilate à 110 mg, sous dabigatran etexilate à 150 mg et sous warfarine, respectivement. Le mécanisme sous-jacent expliquant la fréquence 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 au médicament, 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 rapportés.

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 de patients traités	5 983 (100)	6 059 (100)	5 998 (100)
SGPT ou SGOT > 3 x LSN	118 (2,0)	106 (1,7)	125 (2,1)
SGPT ou SGOT > 5 x LSN	36 (0,6)	45 (0,7)	50 (0,8)
SGPT ou SGOT > 3 x LSN + bilirubine > 2 x LSN	11 (0,2)	14 (0,2)	21 (0,4)

Dans les études contrôlées par traitement actif RE-COVER, RE-COVER II et RE-MEDY, des résultats anormaux possibles aux épreuves de la fonction hépatique ont été observés à une fréquence 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 les groupes sous dabigatran et les groupes sous placebo relativement à des résultats aux épreuves de la fonction hépatique qui pourraient être significativement anormaux sur le plan clinique.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des 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 : thrombopénie, 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 d'alanine aminotransférase, élévation de la concentration d'aspartate aminotransférase, élévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale/résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, élévation de la concentration de transaminase.
  Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : hémorragie au site de l'incision.
  Épreuves de laboratoire : présence de sang dans l'urine, baisse de l'hématocrite, présence de sang occulte.
  Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : hémarthrose.
  Troubles respiratoires et thoraciques : épistaxis.
  Peau et tissus sous-cutanés : ecchymose.
  Interventions chirurgicales et médicales : drainage postopératoire, drainage d'une plaie.
  Troubles vasculaires : hémorragie.

- Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire (dabigatran à 150 mg deux fois par jour) :

  Troubles du système sanguin et lymphatique : anémie, thrombopénie, neutropénie, agranulocytose

Troubles vasculaires : hématome, hémorragie.
Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, dysphagie, ulcère gastro-intestinal (y compris ulcère œsophagien), gastro-œsophagite, reflux gastro-œsophagien, nausées, vomissements.
Troubles hépatobiliaires : résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique.
Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os : hémarthrose.
Troubles généraux et réactions au point d'administration : hémorragie au point d'insertion du cathéter, hémorragie au point d'injection.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : 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 identifiés en tant que réactions indésirables d'origine médicamenteuse lors des études cliniques (mais plutôt en tant que 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 – étude RE-LY (dabigatran à 110 mg bid et à 150 mg bid)

Troubles du système sanguin et lymphatique : thrombopénie, neutropénie, agranulocytose
Troubles vasculaires : hématome, hémorragie.
Troubles gastro-intestinaux : dysphagie, ulcère gastro-intestinal (y compris ulcère œsophagien), gastro-œsophagite, reflux gastro-œsophagien, vomissements.
Troubles hépatobiliaires : élévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale/résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique.
Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os : hémarthrose.
Troubles rénaux et urinaires : hémorragie génito-urinaire.
Troubles généraux et au site d'administration du médicament : hémorragie au point d'insertion du cathéter, saignement au point d'injection.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : 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 identifiés en tant que réactions indésirables d'origine médicamenteuse lors des études cliniques (mais plutôt en tant que réactions indésirables seulement).

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

RELY-ABLE, une prolongation en mode ouvert de l'étude RE-LY (voir ESSAIS CLINIQUES), a été menée dans le but d'évaluer l'innocuité à long terme de deux doses de dabigatran etexilate (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 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 le dabigatran etexilate à la dose qu'ils recevaient dans le cadre de l'étude RE-LY. L'étude RELY-ABLE incluait 5 851 patients, ce qui représente 49 % des patients auxquels on avait attribué le traitement par le dabigatran etexilate 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, la fréquence d'événements relevant des paramètres d'évaluation (événements thromboemboliques, hémorragies graves 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 du dabigatran etexilate demeurait 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 réactions indésirables additionnelles suivantes ont été identifiées dans le cadre de la surveillance après commercialisation du dabigatran etexilate. Étant donné que ces réactions sont signalées de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille exacte, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. La décision d'inclure ces réactions à la monographie est habituellement fondée sur l'un ou plusieurs des facteurs suivants : (1) gravité de la réaction, (2) fréquence signalée ou (3) probabilité du lien de causalité avec le dabigatran etexilate.

Troubles rénaux et urinaires : Néphropathie liée aux anticoagulants (NLA)

De rares cas d'œdème de Quincke et de réaction anaphylactique ont été observés chez des patients recevant le dabigatran etexilate. On a signalé à l'occasion des cas d'épanchement péricardique hémorragique.

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 dabigatran etexilate, peu importe l'indication. Aucun lien de causalité avec dabigatran etexilate 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 par des symptômes tels que des infections fréquentes accompagnées de fièvre, de maux de gorge ou d'ulcères buccaux.

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 $CHADS_2$ et de HASBLED étaient de 1,9 et 1,2, respectivement, comparativement à des scores moyens $CHADS_2$ 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 patientsannées 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 (≥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 dabigatran etexilate 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 gastrointestinal (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 dabigatran etexilate pour cette indication.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

L'utilisation concomitante d'APO-DABIGATRAN 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, Hémorragie).

Système du CYP P450

D'après des évaluations *in vitro*, ni le dabigatran etexilate ni sa fraction active, le dabigatran, ne sont métabolisés par le système du cytochrome P450 chez l'humain et n'exercent aucun effet sur les isoenzymes du 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 glycoprotéine P (gp-P). Par conséquent, les inducteurs ou les inhibiteurs puissants de la gp-P pourraient avoir un impact sur l'exposition au dabigatran.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P : L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de la gp-P, comme le kétoconazole administré par voie orale, est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie).

Pour les autres inhibiteurs de la gp-P, comme l'amiodarone, la quinidine et le verapamil voir le Tableau 14 ci-dessous et la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, *Patients prenant du vérapamil, un inhibiteur de la gp-P*.

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

Il a été démontré que l'utilisation concomitante d'APO-DABIGATRAN 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 CONTREINDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, P-gp inhibitors).

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

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

Interactions médicament-médicament

Tableau 14 : Résumé des données pharmacocinétiques sur les interactions médicament-médicament

Nom propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS)	ÉC	D'après une analyse de régression logistique, l'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour peut augmenter le risque d'hémorragie, toutes catégories confondues, de 12 % à 18 % avec la dose de 81 mg d'AAS et de 24 % avec la dose de 325 mg d'AAS.	Utiliser avec prudence. Une surveillance étroite pour déceler tout signe d'hémorragie est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie, Tableau 1). Patients atteints de FA : En présence de fibrillation auriculaire, l'administration

Nom propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
		Chez les patients atteints de FA (étude RE-LY) traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, le risque d'hémorragie était près de deux fois plus élevé en cas d'administration concomitante avec l'AAS.	d'une faible dose d'AAS, soit ≤ 100 mg par jour, et d'APO-DABIGATRAN peut être envisagée au besoin pour des indications autres que la prévention de l'AVC. Il faut noter que, dans le cadre de l'étude RE-LY, aucune donnée n'a démontré que l'ajout d'AAS au traitement par le dabigatran ou par la warfarine permettait d'améliorer les résultats inhérents à l'AVC (voir ESSAIS CLINIQUES, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire).
Amiodarone	ÉC	L'administration d'une dose orale unique de 600 mg d'amiodarone a augmenté l'ASC du dabigatran de 60 % et la C_{max} de 50 %. Le risque d'hémorragie grave et pertinente sur le plan clinique est plus élevé chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et peut augmenter davantage lors de l'administration concomitante d'amiodarone.	Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou Il faut ajuster la dose quotidienne d'APO-DABIGATRAN à 150 mg, soit 2 capsules de 75 mg. La prudence est de mise (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Patients prenant des inhibiteurs de la glycoprotéine P).
		Chez les patients atteints de FA, les concentrations de dabigatran ont augmenté de ≤ 14 % et aucune augmentation du risque d'hémorragie n'a été observée comparativement aux patients ayant reçu la warfarine et l'amiodarone.	Patients atteints de FA : Aucun ajustement de la dose n'est généralement recommandé. Utiliser avec prudence. On peut envisager d'effectuer à l'occasion des tests du temps de céphaline activée afin de détecter toute augmentation de l'effet anticoagulant.

Nom propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
			Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire : Aucun ajustement de la dose n'est généralement recommandé. Utiliser avec prudence.
Antiacides (composés d'aluminium, bicarbonate de soude, composés de calcium et/ou de magnésium, ou leur association)	ÉC	Dans les analyses pharmacocinétiques selon les populations, 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.	Comme c'est le cas avec tout médicament qui augmente le pH gastrique, une diminution de l'effet clinique pourrait survenir pendant l'administration d'APO-DABIGATRAN. APO-DABIGATRAN devrait être administré au moins 2 heures avant la prise d'un antiacide (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Patients prenant des antiacides). Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou L'administration concomitante d'APO-DABIGATRAN devrait être évitée dans les 24 heures suivant la chirurgie orthopédique.
Atorvastatine	ÉC	L'administration concomitante de dabigatran et de l'atorvastatine a diminué d'environ 20 % les concentrations de dabigatran.	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

Nom propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
Clarithromycine	ÉC	L'administration concomitante d'une dose biquotidienne de 500 mg de clarithromycine et de dabigatran etexilate n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente (augmentation de l'ASC d'environ 19 % et de la C_{max} d'environ 15 %).	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La prudence est de mise.
Clopidogrel	ÉC	L'administration d'une dose d'attaque de 300 ou 600 mg de clopidogrel a entraîné une augmentation de l'$ASC_{\tau,éq}$ et de la $C_{max,éq}$ du dabigatrand'environ 30 à 40 %. Chez les patients atteints de FA traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, le risque d'hémorragie était près de deux fois plus élevé lors de l'administration concomitante de clopidogrel.	Utiliser avec prudence. Une surveillance étroite pour déceler tout signe d'hémorragie est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie, Tableau 1). Patients atteints de FA : Il faut noter que, dans le cadre de l'étude RE-LY, aucune donnée n'a démontré que l'ajout de clopidogrel au traitement par le dabigatran ou par la warfarine, permettait d'améliorer les résultats inhérents à l'AVC (voir ESSAIS CLINIQUES, Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire).
Diclofénac (AINS)	ÉC	Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en association avec du diclofénac, les propriétés pharmacocinétiques des deux médicaments semblaient inchangées. L'administration d'AINS à des fins d'analgésie périopératoire de courte durée n'a été associée à aucune augmentation du risque d'hémorragie lorsque ces médicaments sont administrés en association avec le dabigatran etexilate.	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

Nom propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
			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. Les données sur l'utilisation d'AINS courants ayant une demi-vie de moins de 12 heures durant le traitement par le dabigatran etexilate sont limitées, et rien n'indique qu'elle soit associée à une augmentation additionnelle du risque d'hémorragie. Une surveillance étroite pour déceler tout signe d'hémorragie est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie, Tableau 1).
Digoxine	ÉC	Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en association avec de la digoxine, aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée.	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé
Dronédarone	ÉC	L'administration d'une dose unique ou de doses multiples de 400 mg de dronédarone a augmenté l'$ASC_{0-\infty}$ totale du dabigatran de 114 et 136 %, et la C_{max} de 87 et 125 %, respectivement. Lors de l'administration d'une dose unique et de doses multiples de dronédarone 2 heures après la dose de dabigatran etexilate, l'$ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} du dabigatran ont augmenté de 30 % et de 60 %, respectivement	**APO-DABIGATRAN ne devrait pas être administré avec du dronédarone** en raison du risque accru d'hémorragie.

Nom propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole	ÉC	Les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} du dabigatran ont augmenté de 138 et 153 %, et de 135 et 149 %, respectivement, après l'administration par voie orale d'une dose unique ou de doses multiples de 400 mg de kétoconazole.	**L'administration concomitante d'APO-DABIGATRAN et de kétoconazole par voie générale est contre-indiquée** (voir CONTRE-INDICATIONS).
Glécaprévir / pibrentasvir		L'utilisation concomitante de dabigatran et de glécaprévir/pibrentasvir a fait augmenter la C_{max} 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 CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Pantoprazole / Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	ÉC	Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en association avec du pantoprazole, on a observé une diminution de l'ASC du dabigatran d'environ 30 %. Dans l'étude RE-LY, l'administration concomitante d'IPP n'a pas diminué les concentrations minimales et n'a que légèrement réduit la concentration post-dose (-11 %) en moyenne.	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 d'APO-DABIGATRAN pourrait survenir.
Quinidine	ÉC	L'exposition au dabigatran chez les sujets en santé a augmenté de 53 % (1,5 fois) lors de l'administration concomitante de quinidine. Le risque d'hémorragie grave et pertinente sur le plan clinique est plus élevé chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et peut augmenter davantage lors de l'administration concomitante de quinidine.	Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou Il faut ajuster la dose quotidienne d'APO-DABIGATRAN à 150 mg, soit 2 capsules de 75 mg. La prudence est de mise (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Patients prenant des inhibiteurs de la glycoprotéine P).

Nom propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
		Chez les patients atteints de FA, l'administration concomitante de quinidine et de dabigatran etexilate n'a pas semblé augmenter le risque relatif d'hémorragie comparativement aux sujets ayant reçu de la warfarine et de la quinidine.	<u>Patients atteints de FA</u> Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Toutefois, si possible, afin de minimiser le risque d'interaction, APO-DABIGATRAN devrait être administré au moins 2 heures avant la prise de quinidine. La prudence est de mise.
			<u>Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire :</u> Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La prudence est de mise.
Rifampicine	ÉC	Après un traitement de 7 jours à la dose uniquotidienne de 600 mg de rifampicine, l'$ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} du dabigatran ont diminué de 67 % et de 66 % respectivement, comparativement au traitement de référence. Suite à l'interruption du traitement par la rifampicine pendant 7 jours, l'exposition au dabigatran est revenue à un niveau proche de la valeur de référence.	L'administration concomitante d'APO-DABIGATRAN et de rifampicine devrait être évitée. L'administration concomitante de ces médicaments entraînerait une réduction substantielle de l'effet anticoagulant d'APO-DABIGATRAN.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)	ÉC	L'utilisation d'ISRS a augmenté le risque d'hémorragie d'environ 50 à 100 % chez les patients atteints de FA recevant 110 mg et 150 mg de dabigatran etexilate bid et chez ceux recevant de la warfarine. L'utilisation d'IRSN a augmenté le risque d'hémorragie d'environ 100 % chez les patients atteints de FA recevant 110 mg et 150 mg de dabigatran etexilate bid.	Utiliser avec prudence.

Nom propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
Ticagrélor	ÉC	L'administration concomitante de ticagrélor et de dabigatran etexilate augmente l'exposition au dabigatran. L'administration 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_{max} de 65 %. Lorsqu'une dose d'attaque de 180 mg de ticagrélor a été administrée 2 heures après l'administration d'une dose de 110 mg de dabigatran etexilate bid, l'ASC du dabigatran a augmenté de 27 % et la C_{max} de 24 %. Comparativement au dabigatran etexilate administré seul, l'administration concomitante de 90 mg de ticagrélor bid (dose d'entretien) et de 110 mg de dabigatran etexilate bid a augmenté l'ASC du dabigatran de 26 % et la C_{max} de 29 %.	L'administration concomitante de ticagrélor et d'APO-DABIGATRAN n'est pas recommandée, car elle peut augmenter le risque d'hémorragie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie).
Vérapamil	ÉC	L'administration concomitante d'une dose uniquotidienne de 150 mg de dabigatran etexilate et de doses moyennes 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_{max} (10-180 %) du dabigatran, selon le moment de l'administration (1 heure avant, en même temps, 2 heures après, à l'état d'équilibre) et la préparation de vérapamil utilisée (à libération	Tous les patients : L'instauration simultanée d'un traitement par APO-DABIGATRAN et par le vérapamil devrait être évitée en tout temps. Dans tous les cas, afin de minimiser le risque possible d'interactions, APO-DABIGATRAN devrait être administré au moins deux heures avant le vérapamil. La prudence est de mise. Une surveillance clinique étroite (visant à détecter tout

Nom propre	Réf.*	Effet	Commentaire clinique
		immédiate ou à libération prolongée). Le risque d'hémorragie grave 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'administration concomitante de vérapamil. Chez les patients atteints de FA, l'administration concomitante de vérapamil au moins une fois a augmenté les concentrations plasmatiques du dabigatran de ≤ 21 % et aucune augmentation du risque d'hémorragie n'a été observée. Aucune interaction significative n'est prévue avec l'administration parentérale du vérapamil	signe d'hémorragie ou d'anémie) est requise. Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou La posologie devrait être réduite à 150 mg d'APO-DABIGATRAN, soit 2 capsules de 75 mg. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée, une réduction de la dose de APO-DABIGATRAN à 75 mg une fois par jour devrait être envisagée. On devrait éviter d'instaurer un traitement par le verapamil chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et recevant déjà APO-DABIGATRAN (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Patients prenant des inhibiteurs de la glycoprotéine P). Patients atteints de FA Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La prudence est de mise.

* ÉC = étude clinique.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions du médicament avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas fait l'objet d'étude. Les inducteurs puissants de la gp-P, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), pourraient diminuer l'exposition générale du dabigatran. L'administration concomitante de ces produits n'est pas recommandée.

Interactions avec des épreuves de laboratoire

Les interactions du médicament avec des épreuves de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'étude.

Interactions avec le mode de vie

Alcool : Aucune interaction directe entre le dabigatran etexilate et l'alcool n'a été démontrée chez des modèles animaux et aucune hypothèse n'a été avancée.

Capacité de conduire et d'utiliser des machines : L'effet du dabigatran etexilate sur la capacité de conduire, de faire du vélo et d'utiliser des machines 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 nouvel anticoagulant oral (NACO) antagoniste de la vitamine K, il faut s'assurer que le patient comprend et qu'il est prêt à se conformer au traitement par un NACO, tel que prescrit, avant d'instaurer le traitement par APO-DABIGATRAN (dabigatran etexilate).

APO-DABIGATRAN (dabigatran etexilate) devrait être pris par voie orale. La capsule devrait être avalée entière. Il ne faut pas mâcher, briser ni ouvrir la capsule.

APO-DABIGATRAN devrait être pris régulièrement, tel que prescrit, afin d'assurer son efficacité optimale. Toute interruption temporaire devrait être évitée, sauf sur la recommandation d'un médecin.

Surveillance de la fonction rénale :

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

Durant le traitement par APO-DABIGATRAN : Surveiller la fonction rénale de façon appropriée sur le plan clinique.

La fonction rénale devrait être évaluée en calculant la ClCr-e au moins une fois par an, 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 APO-DABIGATRAN pourrait

s'avérer nécessaire par suite d'une détérioration cliniquement pertinente de la fonction rénale (voir Insuffisance 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 : $\frac{\text{(140-âge) (ans) x poids (kg) x 1,23}}{\text{créatinine sérique (mcmol/L)}}$ ou $\frac{\text{(140-âge) (ans) x poids (kg)}}{\text{72 x créatinine sérique (mg/100 mL)}}$

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

Personnes âgées : Comme c'est le cas avec tout anticoagulant, la prudence est de mise lorsqu'APO-DABIGATRAN est prescrit aux personnes âgées (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie). L'insuffisance rénale peut être fréquente chez les personnes âgées (plus de 75 ans).

Insuffisance rénale : APO-DABIGATRAN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr-e < 30 mL/min) (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Patients à risque plus élevé d'hémorragie : Comme tout autre anticoagulant, APO-DABIGATRAN n'est PAS indiqué chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Poids corporel : La modélisation de la pharmacocinétique selon les populations 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.

Posologie recommandée et modification posologique

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

Généralités : Le traitement devrait normalement être instauré entre 1 et 4 heures après la fin de la chirurgie, une fois l'hémostase établie. Si l'hémostase n'est pas établie, l'instauration du traitement devrait 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 à raison de 2 capsules immédiatement.

Tableau 15 : Posologie recommandée et modification posologique pour la prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou

<table>
<tr><th>Population de patients</th><th>Sous-population</th><th>Dose initiale de dabigatran etexilate (le jour de la chirurgie)</th><th>Dose d'entretien de dabigatran etexilate</th><th>Schéma posologique et durée du traitement</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Générale</td><td>Après une arthroplastie non urgente du genou</td><td rowspan="2">1 capsule de 110 mg</td><td rowspan="2">2 capsules de 110 mg</td><td>Une fois par jour pendant 10 jours</td></tr>
<tr><td>Après une arthroplastie non urgente de la hanche</td><td>Une fois par jour pendant 28 à 35 jours</td></tr>
<tr><td rowspan="4"></td><td>Insuffisance rénale modérée (ClCr-e de 30 à 50 mL/min)</td><td>1 capsule de 75 mg</td><td>2 capsules de 75 mg</td><td rowspan="4">Une fois par jour</td></tr>
<tr><td>Personnes âgées de plus de 75 ans</td><td colspan="2" rowspan="2">Envisager l'administration de 2 capsules de 75 mg</td></tr>
<tr><td>Prise d'inhibiteurs de la gp-P, y compris l'amiodarone, la quinidine et le vérapamil</td></tr>
<tr><td>Insuffisance rénale modérée et prise de vérapamil, un inhibiteur de la gp-P</td><td colspan="2">Envisager l'administration de 1 capsule de 75 mg</td></tr>
</table>

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

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'administration concomitante d'un antiacide et d'APO-DABIGATRAN devrait être évitée dans les 24 heures suivant la chirurgie orthopédique.
- APO-DABIGATRAN devrait être administré 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 APO-DABIGATRAN après un traitement anticoagulant administré par voie parentérale pendant 5 à 10 jours. La durée du traitement devrait être individualisée après l'évaluation minutieuse des bienfaits du traitement par rapport au risque d'hémorragie. La décision d'administrer un traitement de courte durée (d'au moins 3 mois) devrait être prise en présence de facteurs de risque transitoires (p. ex., chirurgie, traumatisme, immobilisation) et celle d'administrer un traitement de longue durée devrait être

prise en présence de facteurs de risque permanents ou de la présence de TVP ou d'embolie pulmonaire idiopathiques.

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

Population de patients	Dose d'APO-DABIGATRAN	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 accru d'hémorragie, y compris chez les personnes âgées de 75 ans et plus présentant au moins 1 facteur de risque d'hémorragie		

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

Insuffisance 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 insuffisance rénale modérée (ClCr-e de 30 à 50 mL/min) n'a pas fait l'objet d'étude et ne peut être recommandée. La dose sélectionnée devrait être fondée sur une évaluation des risques par rapport aux bienfaits pour chaque patient.

Patients à risque accru d'hémorragie : Les données cliniques pour les patients présentant plusieurs facteurs de risque d'hémorragie sont limitées. Chez ces patients, APO-DABIGATRAN ne devrait être administré que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques d'hémorragie.

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

Tableau 17 : Posologie 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 d'APO-DABIGATRAN	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 accru d'hémorragie, y compris chez les personnes âgées de 75 ans et plus présentant au moins 1 facteur de risque d'hémorragie		

Personnes âgées :

- Patients de 80 ans et plus : Une posologie de rechange peut être envisagée 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 d'hémorragie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie, Tableau 1) : La posologie peut également être envisagée pour les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un antiplaquettaire ou un inhibiteur de la gp-P (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Saignement, Tableau 9). Il faut toutefois noter que ce schéma posologique pourrait être moins efficace pour prévenir l'AVC que la dose habituelle de 1 capsule d'APO-DABIGATRAN à 150 mg deux fois par jour.

Insuffisance rénale : Aucune modification de la dose n'est généralement nécessaire chez les patients présentant une insuffisance 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 APO-DABIGATRAN : Le traitement par APO-DABIGATRAN devrait être instauré dans les 2 heures précédant l'administration 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 APO-DABIGATRAN à un anticoagulant par voie parentérale :

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

- *Patients atteints de fibrillation auriculaire recevant un traitement visant à prévenir l'AVC et l'embolie systémique :* Il faut attendre **12 heures** après l'administration de la dernière dose d'APO-DABIGATRAN avant de passer à un anticoagulant par voie parentérale.

Passage d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) à APO-DABIGATRAN : Le traitement par APO-DABIGATRAN ne devrait 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 d'APO-DABIGATRAN à un AVK : Comme c'est le cas avec tout anticoagulant à courte durée d'action, une anticoagulation inadéquate est possible au passage d'APO-DABIGATRAN 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'administration de l'antagoniste de la vitamine K devrait être ajusté en fonction du calcul de la clairance de la créatinine (ClCr-e) du patient, soit :

- ClCr-e ≥ 50 mL/min, instaurer le traitement par AVK 3 jours avant l'interruption du traitement par APO-DABIGATRAN;
- ClCr-e ≥ 30 à < 50 mL/min, instaurer le traitement par AVK 2 jours avant l'interruption du traitement par APO-DABIGATRAN.

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

Il faut noter qu'au passage d'un traitement par APO-DABIGATRAN 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 APO-DABIGATRAN. Au moment de passer d'APO-DABIGATRAN à un AVK, le RIN ne devrait être utilisé que pour évaluer l'effet anticoagulant de l'AVK.

Le RIN n'est étalonné et validé que pour l'AVK et ne devrait pas être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris APO-DABIGATRAN.

Cardioversion et ablation par cathéter pour fibrillation auriculaire

Les patients peuvent continuer de prendre APO-DABIGATRAN 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 APO-DABIGATRAN à raison de 150 mg deux fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par APO-DABIGATRAN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, *Ablation par cathéter pour fibrillation auriculaire*).

Dose oubliée

Dans tous les cas, les patients ne devraient 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 APO-DABIGATRAN au moment prévu, et ce, dès le lendemain.
- *Traitement et prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire :* Une dose oubliée d'APO-DABIGATRAN peut être prise jusqu'à six heures avant l'administration de la prochaine dose prévue. S'il reste moins de six heures avant la prise de la prochaine dose prévue, ne pas prendre la dose oubliée.
- *Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire :* Si la dose prescrite d'APO-DABIGATRAN n'est pas prise au moment prévu, la dose devrait être prise dès que possible la même journée. Une dose oubliée d'APO-DABIGATRAN peut être prise jusqu'à six heures avant l'administration de la prochaine dose prévue. S'il reste moins de six heures avant la prise de la prochaine dose prévue, ne pas prendre la dose oubliée. Afin d'assurer un effet optimal et l'innocuité du médicament, il est important de prendre régulièrement APO-DABIGATRAN deux fois par jour, à un intervalle d'environ 12 heures.

Administration

APO-DABIGATRAN devrait être pris avec un grand verre d'eau pour faciliter le passage du médicament à l'estomac. APO-DABIGATRAN peut être pris avec ou sans nourriture. Les patients présentant une dyspepsie devraient prendre APO-DABIGATRAN 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 d'APO-DABIGATRAN avec le repas ou dans les 30 minutes suivant le repas.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des doses d'APO-DABIGATRAN (dabigatran etexilate) supérieures à celles recommandées exposent le patient à un plus grand risque d'hémorragie. Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par APO-DABIGATRAN.

En cas de surdosage, on peut envisager l'utilisation de charbon activé pour réduire l'absorption d'APO-DABIGATRAN.

Dans le cas de complications associées à un surdosage d'APO-DABIGATRAN, comme une hémorragie 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) devrait être envisagée.

Prise en charge des hémorragies

Dans le cas de complications hémorragiques chez un patient traité par APO-DABIGATRAN, 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, par exemple l'hémostase chirurgicale et le remplacement du volume sanguin. De plus, la transfusion de sang total à l'état frais ou la transfusion de plasma frais congelé peut être envisagée.

Consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire pour obtenir la liste des tests utilisés pour évaluer l'activité anticoagulante du dabigatran.

En cas d'hémorragie potentiellement mortelle ou non maîtrisée par suite d'un surdosage de dabigatran etexilate, nécessitant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran, l'utilisation de l'agent de neutralisation spécifique PRAXBIND devrait être envisagée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie).

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 envisagée :

- *concentrés de complexe prothrombinique activés (p. ex., FEIBA);*
- *facteur VII activé recombinant (rFVIIa);*
- *concentré de complexe prothrombinique.*

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'administration de concentrés plaquettaires en présence de thrombopénie 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 d'APO-DABIGATRAN et ne devraient 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 d'insuffisance rénale terminale (IRT), 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/pharmacodynamie n'était pas affectée par la dialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le dabigatran etexilate est un promédicament qui, à lui seul, n'exerce pas une activité anticoagulante. Suite à l'administration 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 il 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 son administration par voie orale, et ce, sur divers modèles animaux de thrombose.

Pharmacodynamie

Il existe une corrélation nette entre la concentration plasmatique de dabigatran et l'intensité 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'étude RE-LY, exprimées sous forme de valeurs médianes (10^e et 90^e percentiles), suivant l'administration de dabigatran etexilate à 110 mg et à 150 mg 2 fois par jour à des patients atteints de fibrillation auriculaire :

Tableau 18 :

Posologie	$C_{2\ h,éq}$ * (ng/mL)	$C_{pre,éq}$ $^\#$ (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)

*$C_{2\ h,éq}$ = concentration plasmatique du dabigatran mesurée à l'état d'équilibre 2 heures après la prise de la dernière dose (maximum estimé).
$^\#C_{pre,éq}$ = 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 l'administration par voie orale de dabigatran etexilate à 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_{max} 0,5 à 2,0 heures suivant l'administration. Une fois la C_{max} obtenue, les concentrations plasmatiques de dabigatran affichaient un déclin biexponentiel avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 11 heures chez les sujets âgés en santé. Après l'administration 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 administrée. Toutefois, la C_{max} 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)	Moyenne géométrique (CV en %; intervalle) de la demi-vie
[mL/min]	[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 l'administration par voie orale de dabigatran etexilate était d'environ 6,5 %.

Tableau 20 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques suivant l'administration par voie orale de doses uniques et répétées chez l'humain

	C_{max}	**$t_{½}$ (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	$V_{éq}$ = 60 à 70 L
Patients recevant un traitement visant la prévention de la TEV à la suite d'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.)

La biodisponibilité orale peut augmenter de 75 % (environ 1,8 fois) comparativement à la préparation de référence sous forme de capsule lorsque les granules sont avalées sans l'enveloppe de la capsule en HPMC. Par conséquent, l'intégrité des capsules en HPMC devrait toujours être préservée afin d'éviter une augmentation involontaire de la biodisponibilité du dabigatran etexilate. Par conséquent, les patients ne devraient 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 postopératoire de dabigatran etexilate, 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 et sans élévation de la concentration plasmatique maximale. La concentration plasmatique maximale est atteinte 6 heures après l'administration, ou 7 à 9 heures après la chirurgie. Il faut noter, toutefois, que certains facteurs, comme l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et les effets de la chirurgie, entraîneront chez un certain nombre de patients un retard au niveau de l'absorption quelle que soit la préparation orale du médicament. Bien que cette étude n'ait pas permis de prédire si l'absorption compromise persistait à l'administration 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 l'administration 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 administration 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 active 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'élimination dans les fèces 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

Gériatrie : 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 les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes.

Patients âgés de plus de 65 ans : L'$ASC_{\tau,éq}$ et la $C_{max,éq}$ étaient approximativement 1,9 et 1,6 fois plus élevées, respectivement, chez les femmes âgées, comparativement aux femmes plus jeunes. L'$ASC_{\tau,éq}$ et la $C_{max,éq}$ 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 comparativement 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 l'administration de doses uniques et multiples auprès de volontaires japonais et de race blanche. L'origine ethnique n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran. On ne dispose 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 (catégorie B de Child Pugh) comparativement à 12 témoins.

Insuffisance rénale : Suite à l'administration d'une dose orale de dabigatran etexilate, on observe une corrélation directe entre l'exposition générale au dabigatran et le degré d'insuffisance 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 de 30 à 50 mL/min) augmentait l'exposition de 2,7 fois.

Dans le cadre de l'étude RE-LY, comparativement aux patients sans atteinte rénale (ClCr-e ≥80 mL/min), les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr-e de 30 à 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 le cadre de l'étude RE-COVER, les patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr > 50 et < 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 à 100 kg. La majorité (80,8 %) des patients de l'étude 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 : Au total, 1 255 sujets ont subi une cardioversion durant l'étude RE-LY, soit 409 (6,8 %) dans le groupe sous dabigatran etexilate à 110 mg, 415 (6,8 %) dans le groupe sous dabigatran etexilate à 150 mg et 431 (7,2 %) dans le groupe sous warfarine. La fréquence d'AVC survenant dans les 30 jours suivant la cardioversion était faible et semblable pour tous les groupes de traitement, c.-à-d. les patients sous dabigatran etexilate à 110 mg (0,03 %), sous dabigatran etexilate à 150 mg (0,03 %) et sous warfarine (0,02 %) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Cardioversion).

Ablation par cathéter pour la fibrillation auriculaire :
Une étude prospective exploratoire, multicentrique, en mode ouvert et à repartition aléatoire avec évaluation à l'insu des paramètres par un comité d'attestation central (RECIRCUIT) 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-oesophagienne (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 $P2Y_{12}$) 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 (≥70 ans pour le Japon, ≥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 groups 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 compose de décès, événements thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou embolie systémique) ou revascularisation imprévue dans les deux groups 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 $P2Y_{12}$, 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

Plaquette alvéolée : Entreposer à 15°C à 30°C. Entreposer dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.

Bouteille : Entreposer à 15°C à 30°C. Entreposer dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité. Une fois la bouteille ouverte, le produit doit être utilisé dans les 4 mois. Garder la bouteille bien fermée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

Pour retirer une capsule de la plaquette alvéolée, poussez-la à travers la pellicule d'aluminium.

Au moment de prendre une capsule dans la bouteille, suivre les instructions ci-dessous :

- Pousser et tourner pour ouvrir le capuchon.
- Une fois la capsule retirée, remettre le capuchon sur la bouteille et bien refermer la bouteille immédiatement.

Entreposer les capsules dans l'emballage d'origine 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 en HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) de 75 mg, 110 mg et 150 mg.

APO-DABIGATRAN en capsules à 75 mg (dabigatran etexilate) :
L'enveloppe des capsules d'hypromellose à corps opaque et chamois et coiffe opaque bleu clair, porte l'inscription « APO » sur la coiffe et « D75 » sur le corps à l'encre noire. Les capsules sont remplies de poudre jaune pâle à jaune

APO-DABIGATRAN en capsules à 110 mg (dabigatran etexilate) :
L'enveloppe des capsules d'hypromellose à corps opaque et chamois et coiffe opaque bleu clair, porte l'inscription « APO » sur la coiffe et « D110 » sur le corps à l'encre noire. Les capsules sont remplies de poudre jaune pâle à jaune.

APO-DABIGATRAN en capsules à 150 mg (dabigatran etexilate) :

L’enveloppe des capsules d’hypromellose à corps opaque et chamois et coiffe opaque bleu clair, porte l’inscription « APO » sur la coiffe et « D150 » sur le corps à l’encre noire. Les capsules sont remplies de poudre jaune pâle à jaune.

Ingrédients non médicinaux :
Acide fumarique, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, mannitol, et stéarate de magnésium.

L’enveloppe de la capsule en HPMC contient les ingrédients suivants :
Bleu FD&C n^{o} 1, dioxyde de titane, encre noire, hypromellose, oxyde de fer rouge, et oxyde de fer jaune.

L’encre d’impression contient les ingrédients suivants :
Ammoniaque concentré, gomme-laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

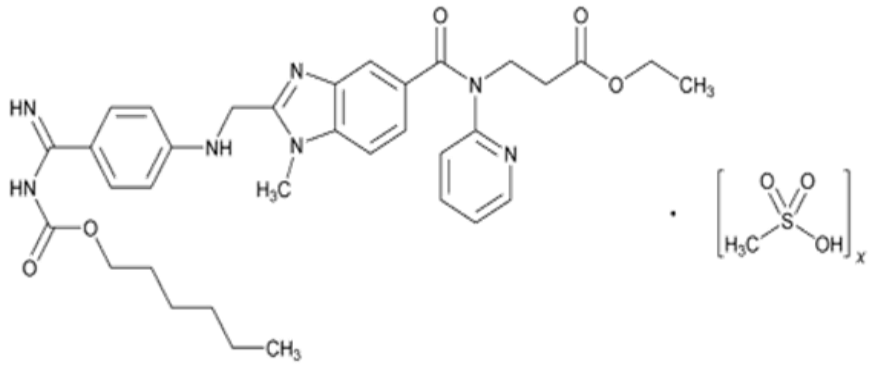
Emballage :
Plaquettes alvéolées de 30 capsules (3 x 10 capsules et 5 x 6 capsules) pour les capsules dosées à 75 mg et plaquettes alvéolées de 60 capsules (6 x 10 capsules et 10 x 6 capsules) pour les capsules dosées à 110 mg et à 150 mg.

Bouteilles de 30 capsules pour les capsules dosées à 75 mg et bouteilles de 60 capsules pour les capsules dosées à 110 mg et à 150 mg.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Dabigatran etexilate (DCI). Le promédicament dabigatran etexilate est utilisé sous sa forme saline, mésylate de dabigatran etexilate (BIBR 1048 MS).
Nom 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 moléculaire :	$C_{34}H_{41}N_7O_5$-CH_4SO_3
Masse moléculaire :	723,86 g/mol (sel) et 627,75 g/mol (base libre)
Formule développée :	

Propriétés physicochimiques :

Chiralité :	Le mésylate de dabigatran etexilate n'a pas de centres chiraux et ne forme donc pas d'énantiomères. Les isomères géométriques

	(tautomères) sont possibles.
Apparence physique :	Poudre jaune-blanche.
Point de fusion :	Le mésylate de dabigatran etexilate présente deux pics endothermiques à 155,08 °C et 184,49 °C.
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 log P = 3,8
Hygroscopicité :	Le mésylate de dabigatran etexilate est légèrement hygroscopique.
Profil pH-solubilité :	La solubilité dépend fortement du pH avec une solubilité accrue à pH acide. La dose la plus élevée de Mésylate de dabigatran etexilate Mesylate est de 172,95 mg. Le volume de solubilité calculé de la dose est (172,95 mg/0,0003 mg/mL) de 576 à 500 mL, ce qui dépasse largement les 250 mL.

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

Méthanol	Très soluble
Éthanol	Légèrement soluble
Isopropanol	Peu soluble
Acétone	Très légèrement soluble
Acétate d’éthyle	Pratiquement insoluble

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu, à deux traitements, à deux séquences, avec double permutation, en groupes parallèles et en quatre périodes, comparant APO-DABIGATRAN en capsules à 150 mg (Apotex Inc.) et PRADAXA^{MD} en capsules à 150 mg [Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée] a été menée auprès de 49 sujets adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative sur le métabolite actif du dabigatran etexilate (c.-à-d. le dabigatran) chez les 42 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Dabigatran (1 x 150 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude[1]	Substance de référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng·h/mL)	1223,87 1334,59 (37,72)	1246,75 1362,24 (38,24)	98,2	88,3-109,1
ASC_I (ng·h/mL)	1247,55 1357,04 (37,31)	1273,38 1386,29 (37,71)	98,0	88,4-108,6
C_{max} (ng/mL)	139,52 152,40 (35,99)	142,87 158,96 (38,99)	97,7	87,0-109,6
T_{max}[3] (h)	2,00 (1,33-5,00)	2,25 (1,00-3,50)		
$t_{1/2}$[4] (h)	9,64 (14,15)	10,03 (15,90)		

[1]APO-DABIGATRAN (dabigatran etexilate sous forme de mésylate de dabigatran etexilate) en capsules à 150 mg (Apotex Inc.).
[2] PRADAXA^{MD} (dabigatran etexilate sous forme de mésylate de dabigatran etexilate) en capsules à 150 mg [Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.].
[3] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

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

Tableau 22 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques de phase III sur la prévention primaire de la TEV à la suite d'une chirurgie orthopédique lourde

Étude	Plan de l'étude	Posologie*, voie d'administration et durée	Nombre de sujets n = nombre (dose)**	Âge moyen	Sexe
RE-NOVATE	Étude à répartition aléatoire, à double insu et en 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	Étude à répartition aléatoire, à double insu et en 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	Étude à répartition aléatoire, à double insu et en 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 le jour 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 toutes les études de phase III du programme; 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 épreuves de la fonction hépatique supérieure 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'étude, et les patients de moins de 40 kg.

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

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

Étude	Traitement[+]	EAI*	Fréquence (%)	Différence en % IC à 95 % (%)[a]	Différence p/r à l'énoxaparine		
					Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le groupe sous placebo-énoxaparine	Effet de l'énoxaparine maintenu[b,c] (%)	Valeur *p*[a]
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	1 383	236 (17,1)	-0,7[e] (-2,9, 1,4)			
	DE à 150 mg	1 400	288 (20,6)	2,0[e] (-0,3, 4,3)			
	Énox. à 40 mg q.d.	1 409	253 (18,0)				
RE-NOVATE, RE-MODEL et RE-MOBILIZE	DE à 220 mg	1 987	424 (21,3)	0,2[e] (-1,7, 2,2)			
	DE à 150 mg	2 049	507 (24,7)	3,1[e] (1,1, 5,2)			

Étude	Traitement[+]	EAI*	Fréquence (%)	Différence en % IC à 95 % (%)[a]	Différence p/r à l'énoxaparine		
					Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le groupe sous placebo-énoxaparine	Effet de l'énoxaparine maintenu[b,c] (%)	Valeur *p*[a]
	Énox.	2 052	416 (20,3)				

[+] DE = dabigatran etexilate, Énox. = énoxaparine.
* Ensemble d'analyse intégral.
[a] Probabilité d'évaluation de la différence p/r à l'énoxaparine > différence minimale importante (DMI).
[b] Calculé comme étant [limite inférieure (placebo-énoxaparine) – limite supérieure (dabigatran-énoxaparine)] / limite inférieure (placebo-énoxaparine).
[c] La DMI était définie pour maintenir les 2/3 de l'effet de l'énoxaparine fondé sur la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %. La DMI était de 9,2 % pour l'étude RE-MODEL, de 7,7 % pour l'étude RE-NOVATE et de 9,2 % pour l'étude RE-MOBILIZE.

Les paramètres d'évaluation secondaires prédéterminés de chacune des études de phase III étaient le paramètre composé de la TEV grave et du décès lié à la TEV, ainsi que chacun des composants individuels des deux paramètres d'évaluation composés : mortalité totale liée à la TEV et toutes causes confondues, et TEV grave et mortalité liée à la TEV.

Tableau 24 : Analyse du paramètre d'évaluation composé de la TEV grave et de la mortalité liée à la TEV durant la période de traitement selon le risque relatif pour l'EAI-événements graves des études de phase III dans le contexte de la chirurgie orthopédique et résumé des composants individuels contribuant à la TEV grave et à la mortalité liée à la TEV durant la période de traitement pour l'EAI-événements graves des études de phase III dans le contexte de la chirurgie orthopédique

Étude	Traitement[+]	EAI-évén. graves*	Fréquence N (%)	TVP proximale N (%)	EP N (%)	Décès liés à la TEV[#] N (%)	Rapport de risque relatif 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 150 mg	527	20 (3,8)	18 (3,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	1,08 (0,58, 2,01)

Étude	Traitement[+]	EAI-évén. graves*	Fréquence N (%)	TVP proximale N (%)	EP N (%)	Décès liés à la TEV[#] N (%)	Rapport de risque relatif IC à 95 % (%)
	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, 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 – grave.
[#] 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 : Fréquence d'hémorragies graves et toutes causes confondues selon le traitement dans les études de phase III (RE MODEL, RE-NOVATE et RE-MOBILIZE)

Étude	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 d'hémorragie grave – N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (genou)			
Patients traités – N	679	703	694*
Nombre de cas d'hémorragie grave – N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)
RE-MOBILIZE (genou)			

Étude	Dabigatran etexilate à 220 mg	Dabigatran etexilate à 150 mg	Énoxaparine
Patients traités – N	857	871	868**
Nombre de cas d'hémorragie grave – 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 : Résumé des études cliniques sur le traitement de la TVP/EP aiguës

Étude	**Plan de l'étude**	**Population de patients**	**Durée du traitement[2]**	**Groupes de traitement**
RE-COVER	Répartition aléatoire, groupes parallèles, double insu, contrôlée par traitement actif	Patients présentant une TVP symptomatique aiguë et/ou une EP symptomatique aiguë admissibles à une anticoagulothérapie de ≥ 6 mois	6 mois	Patients répartis au hasard : 1 281 (DE), 1 283 (W) Patients traités[1] : 1 274 (DE), 1 265 (W)
RE-COVER II	Répartition aléatoire, groupes parallèles, double insu, contrôlée par traitement actif	Patients présentant une TVP symptomatique aiguë et/ou une EP symptomatique aiguë admissibles à une anticoagulothérapie de ≥ 6 mois	6 mois	Patients répartis au hasard : 1 293 (DE), 1 296 (W) Patients traités[1] : 1 279 (DE), 1 289 (W)

[1] 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).
[2] Le traitement administré durant les études sur le traitement de la TVP/EP aiguë comportait une période à simple placebo et une période avec administration orale seulement (période à double placebo).
DE – dabigatran etexilate.
W – warfarine (RIN cible de 2,0 à 3,0).

Les données cliniques ont démontré l'efficacité et l'innocuité du dabigatran etexilate dans le traitement de la TVP et/ou de l'embolie pulmonaire. Deux études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, en 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 atteints de TVP en phase aiguë ou d'embolie pulmonaire aiguë. Ces études avaient comme objectif principal de déterminer la non-infériorité du dabigatran comparativement à la warfarine pour réduire la survenue d'événements définis par le paramètre d'évaluation principal, soit le paramètre composé de la TVP et/ou de l'embolie

pulmonaire symptomatiques récurrentes et des décès causés par une TVP et/ou une embolie pulmonaire symptomatiques récurrentes durant la période de traitement de courte durée de 6 mois.

D'après les données regroupées des études RE-COVER et RE-COVER II, 5 153 patients ont été répartis au hasard 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 reçu

	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 (É-T)	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)
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 – N (%)	238 (9,3)	224 (8,8)
Hypertension – N (%)	921 (36,1)	892 (34,9)

La durée du traitement par le dabigatran à dose fixe était de 174,0 jours sans surveillance de la coagulation. La médiane de la durée du maintien du RIN dans l'intervalle thérapeutique (RIN de 2,0 à 3,0) était de 60,6 % chez les patients répartis au hasard pour recevoir le traitement par la 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 %), inhibiteurs calciques (9,7 %), AINS (21,7 %), AAS (9,2 %), agents antiplaquettaires (0,7 %), inhibiteurs de la gp-P (2,0 % [vérapamil 1,2 % et amiodarone 0,4 %]).

Les études RE-COVER et RE-COVER II ont démontré la non-infériorité du traitement par le dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour comparativement au traitement par la warfarine (valeurs *p* pour la non-infériorité : RE-COVER $p < 0,0001$, RE-COVER II $p = 0,0002$) chez les patients présentant une TVP aiguë et/ou une embolie pulmonaire aiguë qui avaient reçu un traitement initial par voie parentérale pendant au moins 5 jours. La fréquence des événements hémorragiques (événements hémorragiques graves, événements hémorragiques graves 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.

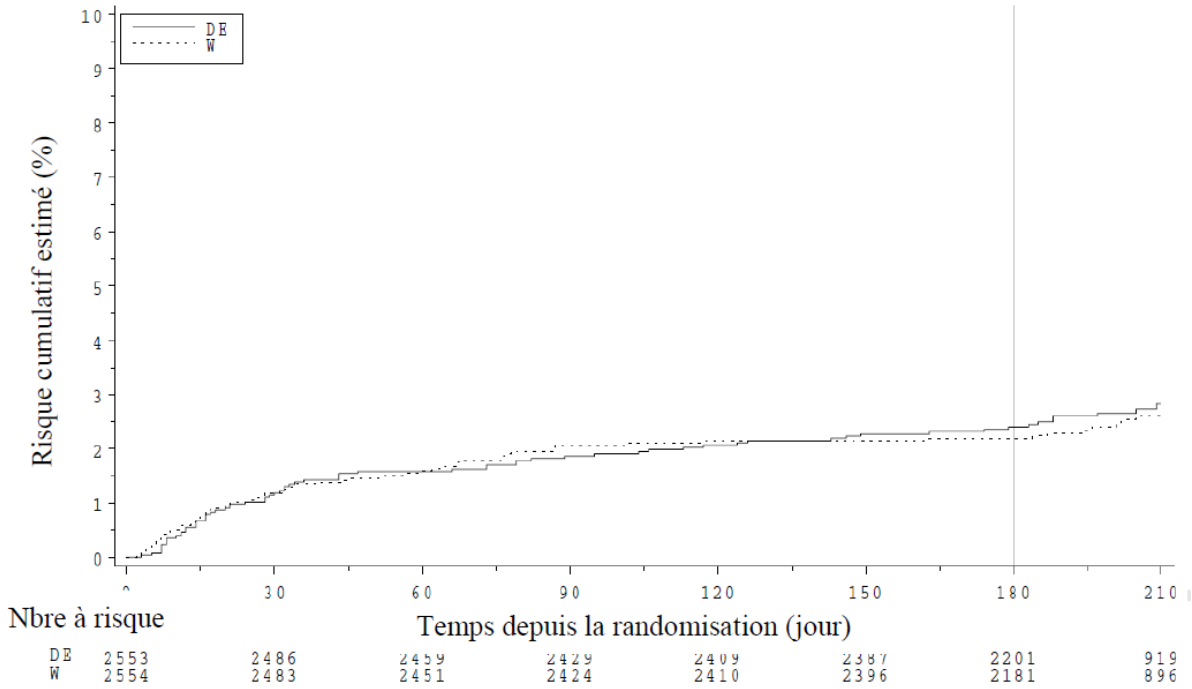


Figure 1 : Temps écoulé avant la première TEV attestée et le premier décès dû à une TEV attesté jusqu'à la fin de la période post-traitement dans le cadre des études RE-COVER et RE-COVER II (données regroupées)

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

	Dabigatran etexilate 150 mg	**Warfarine**
Patients, N (%)	2 553 (100,0)	2 554 (100,0)
Récurrence de la TEV symptomatique* et du décès lié à une TEV	**68 (2,7)**	**62 (2,4)**
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	**1,09 (0,77, 1,54)**	
Critères d'efficacité secondaires, N (%) [IC à 95 %]		
Récurrence de la TEV symptomatique et du 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]

	Dabigatran etexilate 150 mg	Warfarine
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 pris en compte jusqu'à la fin de la période post-traitement.

Tableau 29 : Résumé des données de toutes les études cliniques appuyant l'indication de la prévention de la récurrence de la TVP ou de l'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 traitement 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 administration par voie orale seulement – 534 jours	Patients répartis au hasard – 1 435 (DE) 1 431 (W) Patients traités[1] – 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 la thromboembolie veineuse (TEV) symptomatique	Durée médiane du traitement de 6 à 18 mois – 182 jours	Patients répartis au hasard – 685 (DE), 668 (P) Patients traités[1] – 681 (DE), 662 (P)

[1] Nombre de patients ayant pris au moins une dose d'un 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 à 3,0).
P – placebo.

Les données cliniques ont démontré l'innocuité et l'efficacité du dabigatran etexilate pour le traitement de la récurrence de la TVP et/ou de l'embolie pulmonaire. Deux études à répartition aléatoire, en 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 reçu

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 (É-T)	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)‡	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)
Coronaropathie – N (%)	120 (8,4)	87 (6,1)&	43 (6,3)	38 (5,7)
Diabète – 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 sous dabigatran et le groupe sous warfarine, d'après le test du chi carré.

** *p* = 0,007 pour la différence entre le groupe sous dabigatran et le groupe sous warfarine, d'après le 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'objectif de l'étude RE-MEDY était de comparer l'innocuité et l'efficacité du dabigatran etexilate administé 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 la TVP symptomatique et/ou de l'embolie pulmonaire symptomatique. Au total, 2 866 patients ont été répartis au hasard 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 %), inhibiteurs calciques (11,1 %), AAS (7,7 %), inhibiteurs de la gp-P (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 médiane de la durée du maintien du RIN dans l'intervalle thérapeutique (RIN de 2,0 à 3,0) était de 64,9 % chez les patients répartis au hasard pour recevoir le traitement par la 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 gp-P : le vérapamil (1,2 %) et l'amiodarone (0,7 %) étaient les plus fréquents.

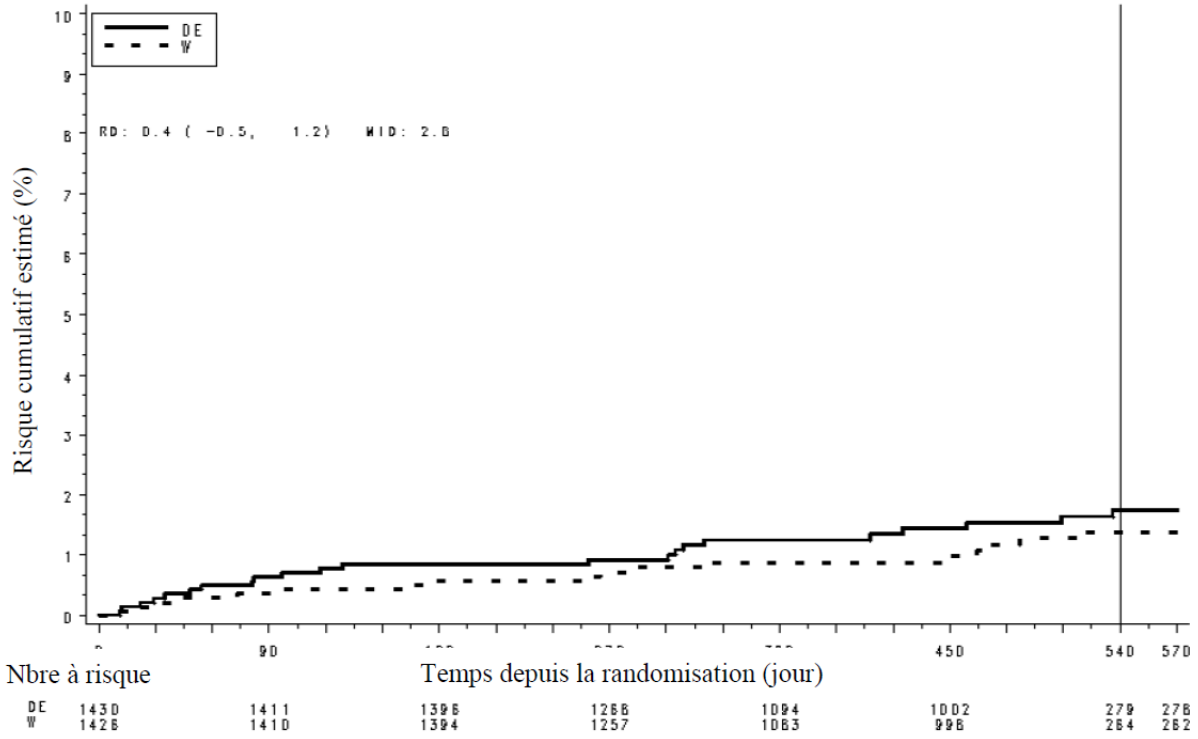


Figure 2 : Temps écoulé avant la première TEV attestée et le premier décès lié à une TEV attesté jusqu'à la fin de la période prévue de traitement durant l'étude RE-MEDY

L'étude RE-MEDY a démontré la non-infériorité du traitement par le dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour comparativement au traitement par la warfarine (p = 0,0135 pour la non-infériorité). La fréquence des événements hémorragiques (événements hémorragiques graves 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

	Dabigatran etexilate 150 mg	Warfarine
Patients, N (%)	1 430 (100,0)	1 426 (100,0)
TEV symptomatique récurrente* et décès lié à une TEV	**26 (1,8)**	**18 (1,3)**
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	1,44 (0,78, 2,64)	

	Dabigatran etexilate 150 mg	Warfarine
Valeur *p* (non-infériorité)	0,0135	
Patients ayant présenté un événement après 18 mois	**22**	**17**
Risque cumulatif après 18 mois (%)	1,7	1,4
Différence de risque p/r à la warfarine (%) (IC à 95 %)	0,4 (-0,5, 1,2)	
Valeur *p* (non-infériorité)	< 0,0001	
Paramètres d'efficacité secondaires, N (%) [IC à 95 %]		
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 lié 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 pris en compte 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 la TVP symptomatique ou de l'embolie pulmonaire symptomatique chez des patients ayant déjà reçu un traitement par un antagoniste de la vitamine K (AVK) pendant 6 à 18 mois. Le traitement prévu était l'administration de dabigatran etexilate à 150 mg deux fois par jour pendant 6 mois sans surveillance de la coagulation.

Les événements répertoriés au début de l'étude étaient les suivants : TVP 64,5 %, EP 27,8 %, EP et TVP 7,7 %. Au total, 1 353 patients ont été répartis au hasard 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 hypolipémiants (17,9 %), bêta-bloquants (18,5 %), inhibiteurs calciques (8,9 %), AINS (12,1 %), AAS (8,3 %), agents antiplaquettaires (0,7 %) et inhibiteurs de la gp-P (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 anticoagulothérapie additionnelle était jugé équilibré.

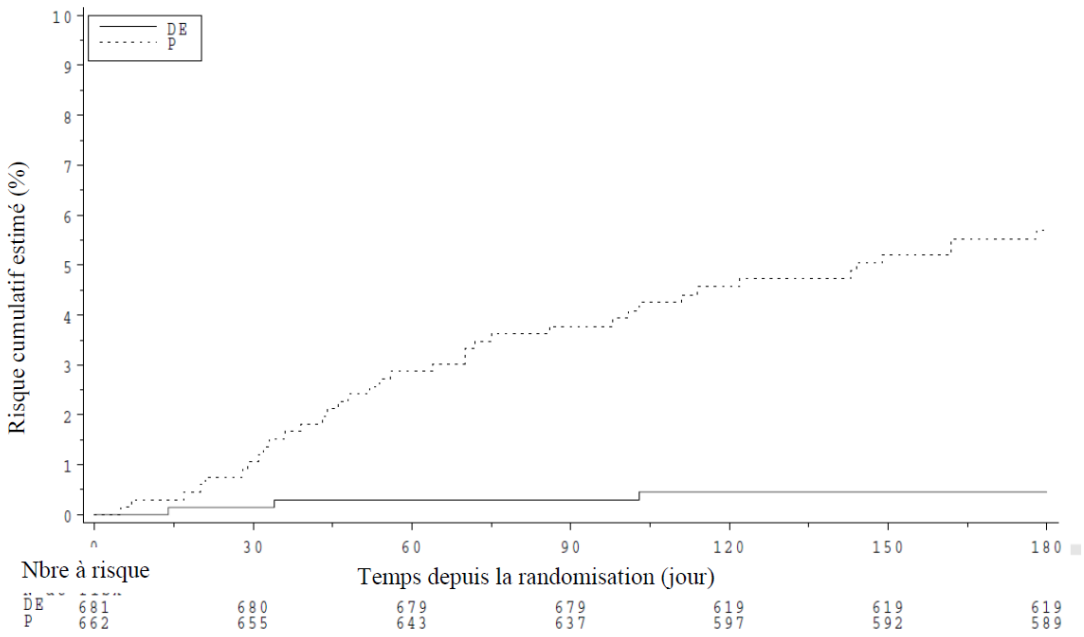


Figure 3 : Temps écoulé avant la première TEV attestée et le premier décès dû à une TEV attesté jusqu'à la fin de la période prévue de traitement durant l'étude RE-SONATE

L'étude RE-SONATE a démontré la supériorité du dabigatran etexilate par rapport au placebo en termes de prévention d'événements récurrents et symptomatiques de TVP/EP, y compris les décès d'origine inexpliquée, 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 de tous les paramètres d'évaluation secondaires ont démontré la supériorité du dabigatran etexilate par rapport au placebo. Les fréquences d'événements hémorragiques graves ainsi que des événements hémorragiques graves et pertinents sur le plan clinique combinés étaient significativement plus élevées 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 de l'administration 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, la fréquence 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 principaux et secondaires utilisés dans le cadre de l'étude RE-SONATE [ensemble d'analyse intégral]

	Dabigatran etexilate 150 mg	Placebo
Patients, N (%)	681 (100,0)	662 (100,0)

	Dabigatran etexilate 150 mg	Placebo
Récurrence de la TEV symptomatique* et du décès lié à une TEV[#]	**3 (0,4)**	**37 (5,6)**
Rapport des risques instantanés	0,08	
IC 95 % (valeur *p* pour la supériorité)	0,02, 0,25 (< 0,0001)	
Paramètres d'efficacité secondaires, N (%) [IC à 95 %]		
Récurrence de la TEV symptomatique et du 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 pris en compte 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 sous warfarine.

Dans les 3 études contrôlées par traitement actif, une fréquence plus élevée d'infarctus du myocarde a été observée 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 la fréquence d'infarctus du myocarde était identique 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 : Résumé des données démographiques des patients souffrant de fibrillation auriculaire ayant participé 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, en groupes parallèles	Deux doses de dabigatran à l'insu : 110 mg bid et 150 mg bid comparées à une dose de warfarine en mode ouvert	N = 18 113 (total) N = 6 015 (DE 110) N = 6 076 (DE 150)	71,5 ans	Hommes 64 % Femmes 36 %

** DE 110 – dabigatran etexilate à 110 mg bid.
DE 150 – 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, en groupes parallèles, évaluant deux doses de dabigatran (110 mg bid et 150 mg bid) administrée à l'insu comparativement 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'objectif principal était de déterminer la non-infériorité du dabigatran comparativement à la warfarine pour réduire la survenue d'événements définis par le paramètre d'évaluation composé, qui comprenait tous les AVC et toutes les embolies systémiques (ES) confondus.

Dans l'étude RE-LY, 18 113 patients âgés en moyenne de 71,5 ans et ayant obtenu un score moyen de 2,1 à l'échelle CHADS2 ont été répartis au hasard. Les proportions de patients ayant obtenu un score de 1, 2 et ≥ 3 à l'échelle CHADS2 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 à dose fixe par le dabigatran etexilate était de 20 mois, sans surveillance des paramètres de la coagulation. Outre la fibrillation auriculaire diagnostiquée, soit la 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, classe II à IV de la NYHA;
- Âge ≥ 75 ans;

- Âge ≥ 65 ans associé à l'un des facteurs suivants : diabète, 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, Système cardiovasculaire, Patients atteints de valvulopathie).

Les maladies concomitantes que présentaient les sujets de cette étude comprenaient : hypertension (79 %), diabète (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 répartis au hasard pour recevoir la warfarine, la médiane de la durée du maintien du RIN dans l'intervalle thérapeutique (RIN de 2 à 3) durant l'étude était de 67 %.

Les médicaments concomitants durant l'étude comprenaient : AAS (administré à 25 % des patients 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 %), hypoglycémiants 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 démontré la non-infériorité d'une dose biquotidienne de 110 mg de dabigatran etexilate par rapport 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 pour prévenir l'AVC et l'embolie systémique. La dose de 110 mg de dabigatran était associée à un risque d'hémorragie grave 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

	Dabigatran etexilate à 110 mg bid	**Dabigatran etexilate à 150 mg bid**	**Warfarine[+]**
Nbre de patients répartis au hasard	6 015	6 076	6 022
Tous AVC et/ou ES confondus**			
Nbre d'événements (%)*	183 (1,5)	135 (1,1)	203 (1,7)
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Valeur *p*, supériorité	*p* = 0,2721	*p* = 0,0001	

* % = indique la fréquence annuelle.
** ES : embolie systémique.
+ Dose ajustée, RIN de 2,0 à 3,0

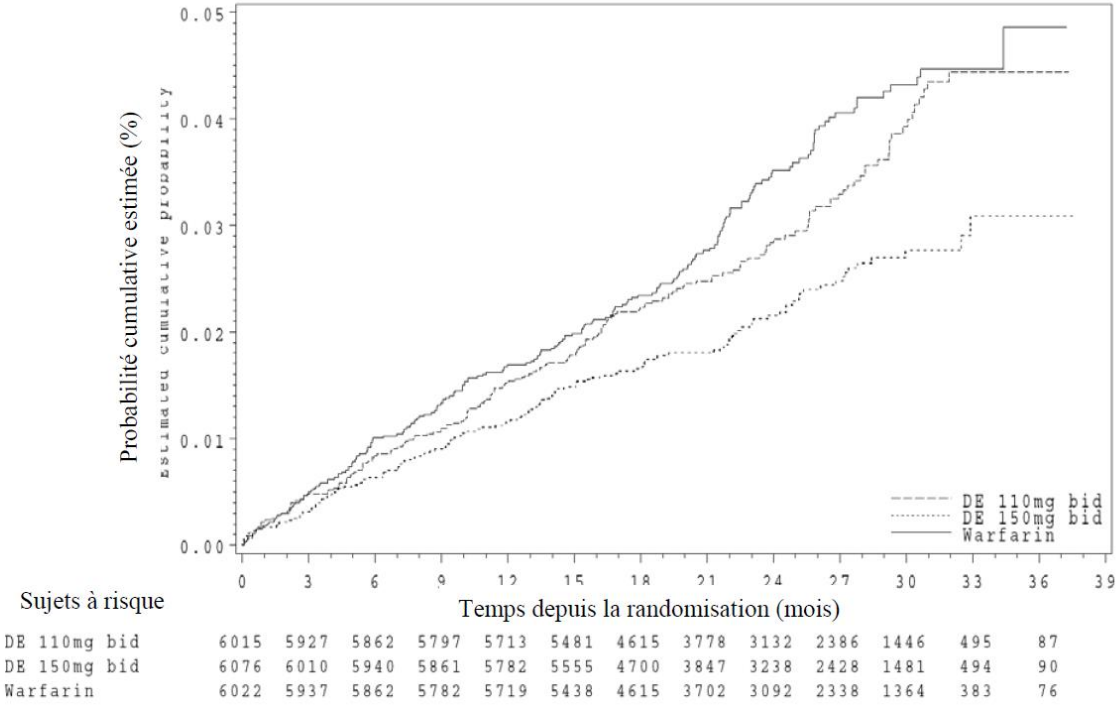


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Mayer du temps écoulé avant le premier AVC ou la première embolie systémique dans l'étude RE-LY

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+**
Nbre de patients répartis au hasard	6 015	6 076	6 022
Tous AVC confondus			
Nbre d'événements (%)*	171 (1,4)	123 (1,0)	187 (1,6)
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Valeur *p*, supériorité	0,3553	0,0001	
Embolies systémiques			
Nbre d'événements (%)	15 (0,1)	13 (0,1)	21 (0,2)
Rapport des risques instantanés p/r à la	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	

	Dabigatran etexilate à 110 mg bid	Dabigatran etexilate à 150 mg bid	Warfarine[+]
warfarine (IC à 95 %)			
Valeur *p*	0,3099	0,1582	
AVC ischémiques			
Nbre d'événements (%)	152 (1,3)	104 (0,9)	134 (1,1)
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Valeur *p*	0,3138	0,0351	
AVC hémorragiques			
Nbre d'événements (%)	14 (0,1)	12 (0,1)	45 (0,4)
Rapport des risques instantanés p/r à la warfarine (IC à 95 %)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Valeur *p*	< 0,001	< 0,001	

[+] Dose ajustée, RIN de 2,0 à 3,0.
* % = indique la fréquence annuelle.

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

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

[+] Dose ajustée, RIN de 2,0-3,0
% = indique la fréquence 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 fréquences d'événements hémorragiques graves et des hémorragies mortelles étaient semblables pour le dabigatran etexitale à 150 mg bid et la warfarine. Cependant, les fréquences d'événements hémorragiques graves potentiellement mortels, 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 fréquences 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 > 3 x LSN ou > 5 x LSN ou > 3 x LSN + bilirubine > 2 x LSN) 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

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

* L'infarctus du myocarde comprenait l'IM silencieux.
% = indique la fréquence annuelle.

Pour le groupe de patients répartis au hasard dans les groupes de traitement, il y avait un déséquilibre quant à la fréquence d'IM attestés, notamment une fréquence accrue dans les groupes de traitement par le dabigatran etexilate (DE) comparativement au groupe de traitement par la 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 administrée 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 le médicament à l'étude n'était pas administré. La plupart des patients recevaient un anticoagulant non expérimental, 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 sur le plan de l'efficacité et de l'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'étude RE-LY (groupes après répartition aléatoire)

	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***
AVC/embolies systémiques – première manifestation d'AVC ou d'embolie systémique (paramètre principal)										
Tous les patients	*183/ 6 015*	*1,54*	*135/ 6076*	*1,12*	*203/ 6 022*	*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/ 1 030	0,69	25/95 3	1,35	1,10 (0,64, 1,88)		0,51 (0,26, 0,98)	
65 à 75 ans	80/ 2 991	1,34	59/ 2 901	1,01	84/ 2 981	1,42	0,94 (0,69, 1,28)		0,71 (0,51, 0,99)	
> 75 ans	74/ 2 026	1,87	62/ 2 145	1,49	94/ 2 088	2,33	0,80 (0,59, 1,09)		0,64 (0,46, 0,88)	
> 80 ans	25/777	1,69	31/86 0	1,90	43/78 7	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)	
Tous AVC confondus										
Tous les patients	*171/ 6 015*	*1,44*	*123/ 6 076*	*1,02*	*187/ 6 022*	*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/ 1 030	0,64	22/95 3	1,19	1,12 (0,63, 1,97)		0,54 (0,27, 1,07)	
65 à 75 ans	74/ 2 991	1,24	52/ 2 901	0,89	78 2 981	1,32	0,94 (0,68, 1,29)		0,67 (0,47, 0,96)	
> 75ans	71/ 2 026	1,80	58/ 2 145	1,39	87/ 2 088	2,15	0,83 (0,61, 1,14)		0,64 (0,46, 0,90)	
> 80 ans	23/777	1,56	29/86 0	1,78	41/78 7	2,69	0,57 (0,34, 0,95)		0,66 (0,41, 1,06)	
Embolies systémiques										
Tous les	*15/*	*0,13*	*13/*	*0,11*	*21/*	*0,18*	*0,71*	*0,3099*	*0,61*	*0,1582*

	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***
patients	*6 015*		*6 076*		*6 022*		*(0,37, 1,38)*		*(0,30, 1,21)*	
< 65 ans	3/998	0,15	1/1 030	0,05	3/953	0,16	0,94 (0,19, 4,67)		0,31 (0,03, 2,96)	
65 à 75 ans	8/2 991	0,13	8/2 901	0,14	8/2 981	0,14	0,99 (0,37, 2,64)		1,02 (0,38, 2,71)	
> 75 ans	4/2 026	0,10	4/2 145	0,10	10/ 2 088	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)	
AVC ischémiques										
Tous les patients	*152/ 6 015*	*1,28*	*104/ 6 076*	*0,86*	*134/ 6 022*	*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/ 1 030	0,59	15/953	0,81	1,45 (0,76, 2,78)		0,73 (0,34, 1,55)	
65 à 75 ans	68/ 2 991	1,14	46/ 2 901	0,79	57/ 2 981	0,97	1,18 (0,83, 1,68)		0,82 (0,55, 1,20)	
> 75 ans	61/ 2 026	1,55	46/ 2 145	1,11	62/ 2 088	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)	
AVC hémorragiques										
Tous les patients	*14 /6 015*	*0,12*	*12/ 6 076*	*0,10*	*45/ 6 022*	*0,38*	*0,31 (0,17, 0,56)*	*0,0001*	*0,26 (0,14, 0,49)*	*< 0,0001*
< 65 ans	1/998	0,05	1/1 030	0,05	7/953	0,38	0,13 (0,02, 1,09)		0,13 (0,02, 1,06)	
65 à 75 ans	6/2 991	0,10	4/2 901	0,07	18/ 2 981	0,31	0,32 (0,13, 0,82)		0,22 (0,08, 0,66)	
> 75 ans	7/2 026	0,18	7/2 145	0,17	20/ 2 088	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)	
Décès d'origine vasculaire*										
Tous les patients	*289/ 6 015*	*2,43*	*274/ 6 076*	*2,28*	*317/ 6 022*	*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/ 1 030	2,31	62/953	3,35	0,75 (0,51, 1,09)		0,69 (0,47, 1,01)	
65 à	124/	2,07	87/	1,49	124/	2,10	0,98		0,71	

	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***
75 ans	2 991		2 901		2 981		(0,77, 1,26)		(0,54, 0,93)	
> 75 ans	116/ 2 026	2,94	140/ 2 145	3,36	131/ 2 088	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)	
Mortalité de toutes causes confondues										
Tous les patients	*446 6 015*	*3,75*	*438/ 6 076*	*3,64*	*487/ 6 022*	*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/ 1 030	2,95	77/953	4,15	0,71 (0,51, 1,00)		0,71 (0,51, 1,00)	
65 à 75 ans	177/ 2 991	2,96	148 2 901	2,53	195/ 2 981	3,31	0,89 (0,73, 1,09)		0,76 (0,62, 0,95)	
> 75 ans	211/ 2 026	5,34	230/ 2 145	5,53	215/ 2 088	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 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 à 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'étude RE-LY (groupes après répartition aléatoire]

	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***
Événements hémorragiques graves[#]										
Tous les patients	*347/ 6 015*	*2,92*	*409/ 6 076*	*3,40*	*426/ 6 022*	*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/ 1 030	0,88	46/953	2,48	0,32 (0,18, 0,57)		0,35 (0,20, 0,61)	
65 à 75 ans	140/ 2 991	2,34	16/ 2 901	2,74	189/ 2 981	3,20	0,73 (0,58, 0,91)		0,86 (0,69, 1,06)	
> 75 ans	191/ 2 026	4,84	231/ 2 145	5,56	191/ 2 088	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)	
Événements hémorragiques graves potentiellement mortels										
Tous les patients	*151/ 6 015*	*1,27*	*183/ 6 076*	*1,52*	*221/ 6 022*	*1,87*	*0,68 (0,55, 0,83)*	*0,0002*	*0,81 (0,67, 0,99)*	*0,0357*
< 65 ans	7/998	0,36	7/1 030	0,34	25/953	1,35	0,26 (0,11, 0,61)		0,25 (0,11, 0,59)	
65 à 75 ans	60/ 2 991	1,00	76/ 2 901	1,30	98/ 2 981	1,66	0,60 (0,44, 0,83)		0,78 (0,58, 1,05)	
> 75 ans	84/ 2 026	2,13	100/ 2 145	2,40	98/ 2 088	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)	
Hémorragie intracrânienne[+]										

	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***
Tous les patients	*27/ 6 015*	*0,23*	*39/ 6 076*	*0,32*	*91/ 6 022*	*0,77*	*0,29 (0,19, 0,45)*	*< 0,0001*	*0,42 (0,29, 0,61)*	*< 0,0001*
< 65 ans	2/998	0,10	4/1 030	0,20	12/953	0,65	0,16 (0,04, 0,70)		0,30 (0,10, 0,94)	
65 à 75 ans	11/ 2 991	0,18	16/ 2 901	0,27	35/ 2 981	0,59	0,31 (0,16, 0,60)		0,46 (0,25, 0,83)	
> 75 ans	14/ 2 026	0,35	19/ 2 145	0,46	44/ 2 088	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)	
Hémorragie mortelle										
Tous les patients	*26/ 6 015*	*0,22*	*30/ 6 076*	*0,25*	*42/ 6 022*	*0,36*	*0,61 (0,38, 1,0)*	*0,0491*	*0,70 (0,44, 1,12)*	*0,1338*
< 65 ans	1/998	0,05	1/1 030	0,05	7/953	0,38	0,13 (0,02, 1,09)		0,13 (0,02, 1,06)	
65 à 75 ans	10/ 2 991	0,17	13/ 2 901	0,22	17/ 2 981	0,29	0,57 (0,26, 1,25)		0,77 (0,37, 1,58)	
> 75 ans	15/ 2 026	0,38	16/ 2 145	0,38	18/ 2 088	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)	
Tous événements hémorragiques confondus[a]										
Tous les patients	*1 759/ 6 015*	*14,78*	*1 997 / 6 076*	*16,6*	*2 169 / 6 022*	*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/ 1 030	10,22	265/ 953	14,30	0,71		0,69 (0,58, 0,83)	

	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***
							(0,59, 0,85)			
65 à 75 ans	850/ 2 991	14,20	920/ 2 901	15,76	1 107 / 2 981	18,76	0,73 (0,67, 0,80)		0,84 (0,77, 0,91)	
> 75 ans	703/ 2 026	17,81	869/ 2 145	20,89	797/ 2 088	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 selon la fonction rénale (ClCr-e) durant la période de l'étude RE-LY (groupes après répartition aléatoire)

	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***
AVC/embolies systémiques – première manifestation d'AVC ou d'embolie systémique (paramètre principal)										

Tableau 40 : Résultats relatifs à l'efficacité selon la fonction rénale (ClCr-e) durant la période de l'étude RE-LY (groupes après répartition aléatoire)

	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***
Tous les patients	*183/ 6 015*	*1,54*	*135/ 6 076*	*1,12*	*203/ 6 022*	*1,72*	*0,89 (0,73, 1,09)*	*0,2721*	*0,65 (0,52, 0,81)*	*0,0001*
30-49 mL/min	52/ 1 181	2,35	33/ 1 198	1,44	55/ 1 092	2,68	0,87 (0,59, 1,27)		0,53 (0,34, 0,82)	
50-80 mL/min	94/ 2 803	1,69	70/ 2 852	1,25	103/ 2 898	1,83	0,93 (0,70, 1,23)		0,68 (0,50, 0,92)	
> 80 mL/min	35/ 1 958	0,88	28/ 1 945	0,71	42/ 1 941	1,07	0,82 (0,53, 1,29)		0,66 (0,41, 1,06)	
Tous AVC confondus										
Tous les patients	*171/ 6 015*	*1,44*	*123/ 6 076*	*1,02*	*187/ 6 022*	*1,59*	*0,91 (0,74, 1,12)*	*0,3553*	*0,64 (0,51, 0,81)*	*0,0001*
30-49 mL/min	50/ 1 181	2,26	30/ 1 198	1,31	50/ 1 092	2,44	0,92 (0,62, 1,36)		0,53 (0,34, 0,83)	
50-80 mL/min	88/ 2 803	1,58	64/ 2 852	1,14	96/ 2 898	1,70	0,93 (0,70, 1,25)		0,67 (0,49, 0,92)	
> 80 mL/min	31/ 1 958	0,78	26/ 1 945	0,66	38/ 1 941	0,97	0,81 (0,50, 1,30)		0,68 (0,41, 1,11)	
Embolies systémiques										
Tous les patients	*15/ 6 015*	*0,13*	*13/ 6 076*	*0,11*	*21/ 6 022*	*0,18*	*0,71 (0,37, 1,38)*	*0,3099*	*0,61 (0,30, 1,21)*	*0,1582*
30-49 mL/min	3/1 181	0,14	3/ 1 198	0,13	8/ 1 092	0,39	0,35 (0,09, 1,31)		0,34 (0,09, 1,27)	
50-80 mL/min	7/2 803	0,13	7/ 2 852	0,12	9/ 2 898	0,16	0,79 (0,29, 2,12)		0,78 (0,29, 2,10)	
> 80 mL/min	5/1 958	0,13	2/ 1 945	0,05	4/ 1 941	0,10	1,24 (0,33, 4,60)		0,50 (0,09, 2,71)	
AVC ischémiques										
Tous les patients	*152/ 6 015*	*1,28*	*104/ 6 076*	*0,86*	*134/ 6 022*	*1,14*	*1,13 (0,89, 1,42)*	*0,3138*	*0,76 (0,59, 0,98)*	*0,0351*
30-49 mL/min	44/ 1 181	1,99	25/ 1 198	1,09	37/ 1 092	1,80	1,10 (0,71, 1,70)		0,60 (0,36, 0,99)	
50-80 mL/min	77/ 2 803	1,39	55/ 2 852	0,98	67/ 2 898	1,19	1,17 (0,85, 1,63)		0,83 (0,58, 1,18)	

Tableau 40 : Résultats relatifs à l'efficacité selon la fonction rénale (ClCr-e) durant la période de l'étude RE-LY (groupes après répartition aléatoire)

	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***
> 80 mL/min	29/ 1 958	0,73	23/ 1 945	0,58	28/ 1 941	0,72	1,02 (0,61, 1,72)		0,81 (0,47, 1,41)	
AVC hémorragiques										
Tous les patients	*14/ 6 015*	*0,12*	*12/ 6 076*	*0,10*	*45/ 6 022*	*0,38*	*0,31 (0,17, 0,56)*	*0,0001*	*0,26 (0,14, 0,49)*	*< 0,0001*
30-49 mL/min	5/1 181	0,23	3/1 198	0,13	12/ 1 092	0,58	0,38 (0,14, 1,09)		0,22 (0,06, 0,79)	
50-80 mL/min	7/2 803	0,13	6/2 852	0,11	26/ 2 898	0,46	0,27 (0,12, 0,63)		0,23 (0,09, 0,56)	
> 80 mL/min	2/1 958	0,05	2/1 945	0,05	7/1 941	0,18	0,28 (0,06, 1,36)		0,28 (0,06, 1,36)	
Décès d'origine vasculaire*										
Tous les patients	*289/ 6 015*	*2,43*	*274/ 6 076*	*2,28*	*317/ 6 022*	*2,69*	*0,90 (0,77, 1,06)*	*0,2081*	*0,85 (0,72, 0,99)*	*0,0430*
30-49 mL/min	110/ 1 181	4,97	88/ 1 198	3,84	87/ 1 092	4,24	1,17 (0,89, 1,55)		0,90 (0,67, 1,22)	
50-80 mL/min	116/ 2 803	2,09	133/ 2 852	2,37	161/ 2 898	2,85	0,73 (0,57, 0,93)		0,83 (0,66, 1,04)	
> 80 mL/min	60/ 1 958	1,51	47/ 1 945	1,19	63/ 1 941	1,61	0,94 (0,66, 1,34)		0,74 (0,51, 1,08)	
Mortalité de toutes causes confondues										
Tous les patients	*446/ 6 015*	*3,75*	*438/ 6 076*	*3,64*	*487/ 6 022*	*4,13*	*0,91 (0,80, 1,03)*	*0,1308*	*0,88 (0,77, 1,00)*	*0,0517*
30-49 mL/min	176/ 1 181	7,95	149/ 1 198	6,51	138/ 1 092	6,72	1,18 (0,95, 1,48)		0,97 (0,77, 1,22)	
50-80 mL/min	175/ 2 803	3,15	198/ 2 852	3,53	244/ 2 989	4,32	0,72 (0,60, 0,88)		0,81 (0,67, 0,98)	
> 80 mL/min	89/ 1 958	2,24	81/ 1 945	2,04	97/ 1 941	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 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 à 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 selon la fonction rénale (ClCr-e) durant la période de l'étude RE-LY (groupes après répartition aléatoire)

	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*
Événements hémorragiques graves[#]										
Tous les patients	*347/ 6 015*	*2,92*	*409/ 6 076*	*3,40*	*426/ 6 022*	*3,61*	*0,81 (0,70, 0,93)*	*0,0027*	*0,94 (0,82, 1,08)*	*0,4070*
30-49 mL/min	125/ 1 181	5,65	123/ 1 198	5,37	116/ 1 092	5,65	1,00 (0,77, 1,28)		0,96 (0,74, 1,23)	
50-80 mL/min	160/ 2 803	2,88	194/ 2 852	3,45	213/ 2 898	3,78	0,76 (0,62, 0,93)		0,92 (0,76, 1,12)	
> 80 mL/min	59/1 958	1,48	84/1 945	2,12	95/1 941	2,43	0,61 (0,44, 0,84)		0,87 (0,65, 1,17)	
Événements hémorragiques graves potentiellement mortels										
Tous les patients	*151/ 6 015*	*1,27*	*183/ 6 076*	*1,52*	*221/ 6 022*	*1,87*	*0,68 (0,55, 0,83)*	*0,0002*	*0,81 (0,67, 0,99)*	*0,0357*
30-49 mL/min	59/1 181	2,67	56/1 198	2,45	61/1 092	2,97	0,89 (0,63, 1,28)		0,82 (0,57, 1,18)	
50-80 mL/min	75/2 803	1,35	91/2 852	1,62	109/ 2 898	1,93	0,70 (0,52, 0,94)		0,84 (0,63, 1,11)	
> 80 mL/min	17/1 958	0,43	31/1 945	0,78	50/1 941	1,28	0,33 (0,19, 0,58)		0,61 (0,39, 0,95)	
Hémorragie intracrânienne[+]										
Tous les patients	*27/6 015*	*0,23*	*39/6 076*	*0,32*	*91/6 022*	*0,77*	*0,29 (0,19, 0,45)*	*< 0,0001*	*0,42 (0,29, 0,61)*	*< 0,0001*
30-49 mL/min	11/1 181	0,50	8/1 198	0,35	26/1 092	1,27	0,39 (0,19, 0,78)		0,27 (0,12, 0,60)	
50-80 mL/min	14/2 803	0,25	23/2 852	0,41	50/2 898	0,89	0,28 (0,16, 0,51)		0,46 (0,28, 0,75)	
> 80 mL/min	2/1 958	0,05	7/1 945	0,18	15/1 941	0,38	0,13 (0,03, 0,57)		0,46 (0,19, 1,13)	
Hémorragie mortelle										
Tous les patients	*26/6 015*	*0,22*	*30/6 076*	*0,25*	*42/6 022*	*0,36*	*0,61 (0,38, 1,00)*	*0,0491*	*0,70 (0,43, 1,12)*	*0,1338*
30-49 mL/min	12/1 181	0,54	12/1 198	0,52	8/1 092	0,39	1,39 (0,57, 3,40)		1,35 (0,55, 3,29)	
50-80 mL/min	12/2 803	0,22	11/2 852	0,20	27/2 898	0,48	0,48 (0,23, 0,89)		0,41 (0,20, 0,82)	
> 80 mL/min	2/1 958	0,05	5/1 945	0,13	7/1 941	0,18	0,28 (0,06, 1,33)		0,70 (0,22, 2,20)	
Tous événements hémorragiques confondus[a]										
Tous les patients	*1 759/ 6 015*	*14,78*	*1 997/ 6 076*	*16,60*	*2 169/ 6 022*	*18,39*	*0,78 (0,74, 0,83)*	*< 0,0001*	*0,91 (0,85, 0,96)*	*0,0017*

Tableau 41 : Résultats relatifs à l'innocuité selon la fonction rénale (ClCr-e) durant la période de l'étude RE-LY (groupes après répartition aléatoire)

	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*
30-49 mL/min	417/1 181	18,85	475/1 198	20,75	402/1 092	19,59	0,96 (0,83, 1,10)		1,12 (0,98, 1,28)	
50-80 mL/min	817/2 803	14,70	941/2 852	16,76	1 089/2 898	19,30	0,73 (0,67, 0,80)		0,87 (0,79, 0,94)	
> 80 mL/min	503/1 958	12,66	557/1 945	14,06	656/1 941	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 à 3,0.
[#] Hémorragies attestées.
[+] Les hémorragies intracrâniennes incluent les AVC hémorragiques et les hémorragies sous-durales et/ou sous-arachnoïdiennes attestées.
[a] Événements hémorragiques rapportés par l'investigateur.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'administration intraveineuse de BIBR 953 ZW (dabigatran) et l'administration orale de BIBR 1048 MS (mésylate de dabigatran) produisent une activité antithrombotique puissante chez des modèles animaux de thrombose.

BIBR 953 ZW inhibe la thrombine purifiée *in vitro* avec un Ki de 4,5 nM. Sa sélectivité est apparente compte tenu 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 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 administrée chez la souris (études de toxicologie seulement), le rat, le lapin et le singe Rhésus, le temps de céphaline activée s'avère être un test particulièrement sensible. Une activité anticoagulante pouvait être détectée jusqu'à 5 heures après l'administration 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 mcg/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 l'administration par voie orale de BIBR 1048, entraînant une inhibition maximale du thrombus 30 minutes et 2 heures après la dose chez le rat et le lapin, respectivement.

BIBR 953 ZW n'a eu aucun effet sur le courant dans les canaux potassiques hERG, et ce, à des concentrations ≤ 30 mcM. 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 mcM. 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 d'origine hémorragique.

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 administration 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

Au cours des études sur la toxicité de doses répétées, on a administré des doses ≤ 300 mg/kg (équivalant à la base libre) pendant une période maximale de 26 semaines chez le rat et de 52 semaines chez le singe Rhésus. Généralement, ces doses étaient remarquablement bien tolérées chez les rats et les singes Rhésus. Des troubles hémorragiques 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 liés à la pharmacodynamie du dabigatran.

Toxicité sur la reproduction

Des études de tératologie ont été menées à des doses ≤ 200 mg/kg (équivalant à la base libre) chez le rat et le lapin. Un léger effet sur la morphogenèse 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 notable 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 pré-implantatoires 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 et mutagenèse
Des études approfondies *in vitro* et *in vivo* 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.

RÉFÉRENCES

1. Monographie de produit PRADAXA^{MD} (sous forme de mésylate de dabigatran etexilate), en capsules à 75 mg, 110 mg et 150 mg; Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. N^{o} de contrôle : 292587. Date de révision : 22 avril 2025.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

PrAPO-DABIGATRAN
Dabigatran etexilate en capsules

Veuillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre APO-DABIGATRAN et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre votre professionnel de la santé de votre affection médicale et demandez-leur s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'APO-DABIGATRAN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :
APO-DABIGATRAN est un anticoagulant (qui prévient la formation de caillots de sang).

APO-DABIGATRAN 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 entraîne 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 :
APO-DABIGATRAN empêche 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 APO-DABIGATRAN 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 ce cathéter dans les deux dernières heures. Votre médecin est au courant des précautions à prendre. APO-DABIGATRAN 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 APO-DABIGATRAN;
- Vous avez une valvule cardiaque artificielle;
- Vous allaitez. Il est possible qu'APO-DABIGATRAN 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 mésylate de dabigatran etexilate.

Ingrédients non médicinaux :
Acide fumarique, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, mannitol et stéarate de magnésium.

L'enveloppe de la capsule en HPMC contient les ingrédients suivants :
Bleu FD&C nº 1, dioxyde de titane, encre noire, hypromellose, oxyde de fer rouge, et oxyde de fer jaune.

L'encre d'impression contient les ingrédients suivants : Ammoniaque concentré, gomme-laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

Formes pharmaceutiques :
Capsules : 75 mg, 110 mg et 150 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'interruption prématurée de tout anticoagulant, y compris APO-DABIGATRAN, 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 APO-DABIGATRAN, 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 APO-DABIGATRAN.

Afin d'aider à prévenir les saignements graves avec APO-DABIGATRAN, il est important de prendre APO-DABIGATRAN conformément aux directives du médecin.

Dans de rares cas, 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 APO-DABIGATRAN. Dans ces situations, PRAXBIND (idarucizumab), un antidote spécifique pouvant neutraliser l'effet d'APO-DABIGATRAN, peut être utilisé pour neutraliser immédiatement et complètement l'effet anticoagulant d'APO-DABIGATRAN.

Votre médecin vous informera lorsque le traitement par APO-DABIGATRAN pourra être repris.

Certains cas de néphropathie liée aux anticoagulants (NLA) ont été rapportés chez des patients prenant l'APO-DABIGATRAN. Il s'agit d'un type d'atteinte rénale grave causée par les médicaments anticoagulants. La NLA provoque des saignements dans les reins, parfois accompagnés de sang dans les urines. Les reins ne peuvent alors plus fonctionner correctement. Votre professionnel de santé peut surveiller la santé de vos reins pendant votre traitement par APO-DABIGATRAN. Si vous présentez des symptômes de NLA pendant votre traitement, informez-en immédiatement votre professionnel de santé.

AVANT de prendre APO-DABIGATRAN, veuillez aviser votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si :

- vous présentez une diminution modérée de lafonction 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 potentiellement 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 APO-DABIGATRAN temporairement quelques jours avant la chirurgie.
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir. Les effets d'APO-DABIGATRAN 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

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance ou en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes. APO-DABIGATRAN 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 APO-DABIGATRAN :

- 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 d'APO-DABIGATRAN;
- Les antibiotiques comme la rifampicine et la clarithromycine;
- Les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de lasérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN);
- Les antifongiques, notamment l'itraconazole et le posaconazole par voie orale;

- Les médicaments antirétroviraux utilisés pour traiter le VIH comme le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et le tipranavir;
- Les anticoagulants, y compris le clopidogrel, le prasugrel (EFFIENT) et 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 comme la carbamazépine;
- Les médicaments utilisés pour traiter les troubles de rythme cardiaque comme 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.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

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

Prenez APO-DABIGATRAN exactement comme on vous l'a prescrit.

APO-DABIGATRAN devrait être pris avec un grand verre d'eau, avec ou sans nourriture. Si APO-DABIGATRAN 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 APO-DABIGATRAN vous donne toujours des maux d'estomac, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Il est important de continuer de prendre APO-DABIGATRAN conformément aux directives de votre médecin.

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.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Si votre médecin vous a prescrit APO-DABIGATRAN 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 APO-DABIGATRAN 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 APO-DABIGATRAN après un traitement anticoagulant administré par injection pendant 5 à 10 jours.

Le médecin déterminera la durée de votre traitement par APO-DABIGATRAN. 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 présentez un risque élevé d'hémorragie : 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 présentez un risque élevé d'hémorragie : 220 mg par jour, soit une (1) capsule à 110 mg deux fois par jour.

Passage d'un autre traitement à APO-DABIGATRAN :
Si vous prenez actuellement de la warfarine (un anticoagulant) ou si vous recevez un anticoagulant administré par injection et que votre médecin a décidé qu'un traitement par APO-DABIGATRAN est approprié dans votre cas, assurez-vous de lui demander quand et comment vous pouvez commencer à prendre APO-DABIGATRAN.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-DABIGATRAN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Si vous prenez une dose plus élevée d'APO-DABIGATRAN 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 d'APO-DABIGATRAN, un antidote spécifique appelé PRAXBIND (idarucizumab) capable de neutraliser l'effet d'APO-DABIGATRAN peut possiblement être utilisé dans les hôpitaux et les salles d'urgence.

Dose oubliée :

Quelle que soit la raison du traitement, si vous oubliez de prendre APO-DABIGATRAN, ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

- **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 APO-DABIGATRAN 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 APO-DABIGATRAN sans en parler à votre médecin, vous courez le risque de subir un AVC ou une autre complication due 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 qu'APO-DABIGATRAN agit sur le système de coagulation sanguine, la majorité des effets secondaires sont associés à des signes d'ecchymose (bleus) ou de saignement.

Bien que cet effet soit rare, APO-DABIGATRAN 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 APO-DABIGATRAN, 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 APO-DABIGATRAN pourraient présenter les effets secondaires suivants :

- douleur abdominale, diarrhée, brûlures d'estomac, nausée, reflux de suc gastrique, maux d'estomac, vomissements;
- difficulté à avaler;
- ecchymose (bleus);
- urticaire, démangeaisons, éruption cutanée;
- perte de cheveux;
- diminution du nombre de globules blancs (qui aident à combattre les infections) ou même absence de ces derniers.

APO-DABIGATRAN 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, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiate-ment
		Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Fréquent	**Anémie :** fatigue, faiblesse, pâleur, froideur 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 rouges visibles dans la toilette ou sur le papier hygiénique, vomissement de sang		√	
	Ecchymose ou saignement dû à une blessure ou après une opération	√		
	Après la chirurgie : saignement grave de la plaie chirurgicale, d'une blessure ou d'autres procédures			√
	Après la chirurgie : écoulement de la plaie chirurgicale		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiate-ment
		Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
	Saignement de nez	√		
	Saignement sous la peau	√		
Peu fréquent	**Réaction allergique, y compris œdème de Quincke :** éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	Diminution du taux de plaquettes : ecchymose, saignements, fatigue et faiblesse		√	
	Toux produisant du sang ou crachats teintés de sang		√	
	Saignement dans une articulation : douleur ou enflure à un endroit précis d'un genou, d'une cheville ou d'une épaule		√	
	Saignement au niveau du rectum ou des hémorroïdes		√	
	Saignement au site d'insertion	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiate-ment
		Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
	d'un cathéter dans une veine			
	Saignement dans le cerveau : maux de tête, trouble de la vue, difficulté à parler, perte d'équilibre, manque de coordination, faiblesse d'un seul côté du corps, engourdissement			√
	Inflammation de l'estomac, de l'œsophage (tube digestif) : difficulté à avaler ou douleur en avalant, brûlures d'estomac, plaies dans la bouche, impression d'avoir quelque chose coincé dans la gorge, nausée, vomissements		√	
	Trouble du foie : nausée, vomissements, perte de l'appétit accompagnés de démangeaisons, d'un jaunissement de la peau ou des yeux et d'une urine foncée			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiate-ment
		Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	**Agranulocytose et neutropénie :** diminution du nombre de globules blancs ou absence de ces derniers, pouvant se manifester par des symptômes tels que des infections fréquentes accompagnées de fièvre, de maux de gorge ou d'ulcères buccaux		√	
	Néphropathie liée aux anticoagulants (lésions rénales graves causées par les médicaments anticoagulants) : hémorragie dans les reins, parfois accompagnée de sang dans les urines, entraînant l'incapacité des reins à fonctionner correctement.		√	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Plaquette alvéolée : Entreposer à 15°C à 30°C. Entreposer dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.

Pour retirer une capsule de la plaquette alvéolée, poussez-la à travers la pellicule d'aluminium

Bouteille : Entreposer à 15°C à 30°C. Entreposer dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité. Une fois la bouteille ouverte, le produit doit être utilisé dans les 4 mois. Garder la bouteille bien fermée.

Suivre les directives suivantes lors du retrait d'une capsule de la bouteille :

- Pousser et tourner pour ouvrir le capuchon.
- Une fois la capsule retirée, remettre le capuchon sur la bouteille et bien refermer la bouteille immédiatement.

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

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant la page Web Déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-DABIGATRAN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada : (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); et sur le site Web du fabricant (http://www.apotex.com/ca/fr/products), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Toutes les marques de commerce mentionnées ici sont détenues par leurs propriétaires respectifs.

Date de révision : 5 août 2025