

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 75 mg d'etexilate de dabigatran (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Taille 2 (environ 18 mm), capuchon opaque blanc et corps opaque blanc, gélule remplie de granulés blanc cassé à jaunâtres.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant subi une arthroplastie totale programmée de la hanche ou du genou.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans.

Pour les formes posologiques adaptées à l'âge, voir la section 4.2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les gélules de dabigatran etexilate Leon Farma peuvent être utilisées chez les adultes et les enfants âgés de 8 ans ou plus capables d'avaler des gélules entières. La dose indiquée dans le tableau posologique de la formulation concernée doit être prescrite en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

Il existe sur le marché d'autres formes posologiques adaptées à l'âge, pour le traitement des enfants de moins de 8 ans :

- D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour l'administration à cette population, tels que les granulés enrobés qui peuvent être utilisés chez les enfants âgés de moins de 12 ans dès que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.
- Les autres formes pharmaceutiques telles que la poudre et le solvant pour solution orale ne doivent être utilisées que chez les enfants âgés de moins d'un an.

Prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique

Les doses recommandées de dabigatran etexilate et la durée du traitement pour la prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations sur les doses et la durée du traitement pour la prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique.

	Début du traitement le jour de l'opération 1- 4 heures après la fin de l'opération	Dose d'entretien à partir du premier jour après l'opération	Durée de la dose d'entretien
Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou	Une gélule unique de 110 mg de dabigatran etexilate	220 mg de dabigatran etexilate une fois par jour sous forme de 2 gélules de 110 mg	10 jours
Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche			28- 35 jours
Réduction de la dose recommandée			
Patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine (CrCL 30- 50 ml/min)	Une gélule unique de 75 mg de dabigatran etexilate	150 mg de dabigatran etexilate une fois par jour sous forme de 2 gélules de 75 mg	10 jours (arthroplastie du genou) ou 28- 35 jours (arthroplastie de la hanche)
Patients traités de façon concomitante par le vérapamil*, l'amiodarone, la quinidine			
Patients âgés de 75 ans ou plus			

*Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités en même temps par le vérapamil, voir la section spéciale sur le traitement de l'insuffisance rénale modérée.

Pour les deux opérations, si l'hémostase n'est pas assurée, l'initiation du traitement doit être retardée. Si le traitement n'est pas commencé le jour de l'intervention chirurgicale, le traitement doit être initié avec 2 gélules une fois par jour.

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

Chez tous les patients et en particulier chez les personnes âgées (> 75 ans), car l'insuffisance rénale peut être fréquente dans ce groupe d'âge :

- La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (CLC) avant l'instauration du traitement par le dabigatran etexilate afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire une CLC < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).
- La fonction rénale doit également être évaluée lorsqu'une diminution de la fonction rénale est suspectée au cours du traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'utilisation concomitante de certains médicaments).

La méthode à utiliser pour estimer la fonction rénale (CrCL en ml/min) est la méthode Cockcroft-Gault.

Dose oubliée

Il est recommandé de continuer à prendre les doses quotidiennes restantes de dabigatran etexilate à la même heure le jour suivant.

Aucune dose double ne doit être prise pour compenser des doses individuelles oubliées.

Arrêt du dabigatran etexilate

Le traitement par dabigatran etexilate ne doit pas être interrompu sans avis médical. Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter leur médecin traitant s'ils présentent des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une dyspepsie (voir section 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran etexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose avant de passer du dabigatran etexilate à un anticoagulant parentéral (voir section 4.5).

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

L'anticoagulant parentéral doit être arrêté et le dabigatran etexilate doit être commencé 0- 2 heures avant l'heure à laquelle la dose suivante du traitement alternatif doit être administrée, ou au moment de l'arrêt du traitement en cas de traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse) (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le traitement par dabigatran etexilate est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) (voir section 4.3).

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

Utilisation concomitante de dabigatran etexilate et d'inhibiteurs légers à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp), tels que l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil.

La dose doit être réduite comme indiqué dans le tableau 1 (voir également les sections 4.4 et 4.5). Dans ce cas, le dabigatran etexilate et ces médicaments doivent être pris en même temps.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de manière concomitante par le vérapamil, une réduction de la dose de dabigatran etexilate à 75 mg par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Personnes âgées

Pour les patients âgés de plus de 75 ans, une réduction de la dose est recommandée (voir le tableau 1 ci-dessus et les sections 4.4 et 5.1).

Poids

L'expérience clinique est très limitée chez les patients ayant un poids corporel < 50 kg ou > 110 kg à la posologie recommandée. Compte tenu des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucun ajustement n'est nécessaire (voir section 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée (voir section 4.4).

Genre

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir section 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente du dabigatran etexilate dans la population pédiatrique pour la prévention

primaire de la TEV chez les patients ayant subi une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques

Pour le traitement de la TEV chez les patients pédiatriques, le traitement doit être initié après un traitement avec un anticoagulant parentéral pendant au moins 5 jours. Pour la prévention d'une TEV récurrente, le traitement doit être initié après un traitement antérieur.

Les gélules de dabigatran etexilate doivent être prises deux fois par jour, une dose le matin et une dose le soir, à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle entre les prises doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée de gélules de dabigatran etexilate est basée sur le poids et l'âge du patient, comme indiqué dans le tableau 2. La dose doit être ajustée en fonction de l'âge et du poids au fur et à mesure de l'évolution du traitement.

Pour les combinaisons de poids et d'âge ne figurant pas dans le tableau de dosage, aucune recommandation de dosage ne peut être fournie.

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

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

Doses uniques nécessitant des combinaisons de plus d'une gélule :

- 300 mg : deux gélules de 150 mg ou quatre gélules de 75 mg
- 260 mg : une gélule de 110 mg plus une gélule de 150 mg ou
une gélule de 110 mg et deux gélules de 75 mg
- 220 mg : deux gélules de 110 mg
- 185 mg : une gélule de 75 mg plus une gélule de 110 mg
- 150 mg : une gélule de 150 mg ou deux gélules de 75 mg

Évaluation de la fonction rénale avant et pendant le traitement

Avant l'instauration du traitement, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être évalué à l'aide de la formule de Schwartz (la méthode utilisée pour l'évaluation de la créatinine doit être vérifiée par le laboratoire local).

Le traitement par dabigatran etexilate chez les patients pédiatriques dont le DFGe est < 50 ml/min/1,73m² est contre-indiqué (voir section 4.3).

Les patients dont le DFGe est ≥ 50 ml/min/1,73 m² doivent être traités avec la dose indiquée dans le tableau 2.

Pendant le traitement, la fonction rénale doit être évaluée dans certaines situations cliniques où l'on soupçonne que la fonction rénale pourrait diminuer ou se détériorer (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation, et avec certaines comédications, etc.)

Durée d'utilisation

La durée du traitement doit être individualisée en fonction de l'évaluation des bénéfices et des risques.

Dose oubliée

Une dose oubliée de dabigatran etexilate peut encore être prise jusqu'à 6 heures avant la dose suivante prévue. A partir de 6 heures avant la dose suivante, la dose oubliée doit être omise. Il ne faut jamais prendre une double dose pour compenser l'oubli d'une dose individuelle.

Arrêt du dabigatran etexilate

Le traitement par dabigatran etexilate ne doit pas être interrompu sans avis médical. Les patients ou leurs soignants doivent être informés de la nécessité de contacter le médecin traitant si le patient présente des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une dyspepsie (voir section 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran etexilate à un anticoagulant par voie parentérale

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose avant de passer du dabigatran etexilate à un anticoagulant parentéral (voir section 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran etexilate

L'anticoagulant parentéral doit être arrêté et le dabigatran etexilate doit être commencé 0- 2 heures avant l'heure à laquelle la dose suivante du traitement alternatif doit être administrée, ou au moment de l'arrêt du traitement en cas de traitement continu (par ex. héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse) (voir rubrique 4.5).

Passage du dabigatran etexilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

Les patients doivent commencer à prendre des AVK 3 jours avant d'arrêter le dabigatran etexilate.

Le dabigatran etexilate pouvant avoir un impact sur l'international normalised ratio (INR), l'INR ne reflétera mieux l'effet de l'AVK qu'après l'arrêt du dabigatran etexilate pendant au moins 2 jours. En attendant, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran etexilate :

L'AVK doit être arrêté. Le dabigatran etexilate peut être administré dès que l'INR est < 2,0.

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé par voie orale.

Les gélules peuvent être prises avec ou sans nourriture. Les gélules doivent être avalées en entier avec un verre d'eau, afin de faciliter le passage dans l'estomac.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas ouvrir la gélule car cela peut augmenter le risque de saignement (voir section 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1
- Insuffisance rénale sévère (CrCL < 30 ml/min) chez les patients adultes
- DFGe < 50 ml/min/1,73 m² chez les patients pédiatriques
- Hémorragie active cliniquement significative
- Lésion ou affection, si elle est considérée comme un facteur de risque important d'hémorragie majeure. Il peut s'agir d'une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, de la présence de néoplasmes malins à haut risque hémorragique, d'une lésion cérébrale ou spinale récente, d'une chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmique récente, d'une hémorragie intracrânienne récente, de varices œsophagiennes connues ou suspectées, de malformations artério-veineuses, d'anévrismes vasculaires ou d'anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de faible poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), les dérivés de l'héparine

(fondaparinux, etc.), les anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques.: changement de traitement anticoagulant (voir section 4.2), lorsque l'HNF est administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert ou lorsque l'HNF est administrée pendant une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire (voir section 4.5).

- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants : kétoconazole systémique, ciclosporine, itraconazole, dronédarone et l'association fixe glécaprévir/pibrentasvir (voir section 4.5).
- Prothèses de valves cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (voir section 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque hémorragique

Le dabigatran etexilate doit être utilisé avec prudence en cas de risque accru de saignement ou d'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Des saignements peuvent survenir à n'importe quel endroit pendant le traitement. Une chute inexplicée de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou de la pression artérielle doit conduire à la recherche d'un site de saignement.

L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques, mais pour les patients adultes en situation de saignement non contrôlé ou menaçant le pronostic vital, lorsqu'une inversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire, l'agent d'inversion spécifique idarucizumab est disponible. L'hémodialyse peut éliminer le dabigatran. Pour les patients adultes, le sang total frais ou le plasma frais congelé, la concentration de facteur de coagulation (activée ou non), le facteur VIIa recombinant ou les concentrés plaquettaires sont d'autres options possibles (voir également la section 4.9).

L'utilisation d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une oesophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-œsophagien augmentent le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

Facteurs de risque

Le tableau 3 résume les facteurs susceptibles d'augmenter le risque hémorragique.

Tableau 3 : Facteurs susceptibles d'augmenter le risque hémorragique.

	Facteur de risque
Facteurs pharmacodynamiques et cinétiques	Âge \geq 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<p><u>Majeur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Insuffisance rénale modérée chez les patients adultes (30- 50 ml/min) CrCL) · Inhibiteurs puissants de la P-gp (voir section 4.3 et 4.5) · Inhibiteur léger à modéré de la P-gp co-médication (par exemple amiodarone, vérapamil, quinidine et ticagrelor ; voir section 4.5) <p><u>Mineur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Faible poids corporel (< 50 kg) chez les patients adultes
Interactions pharmacodynamiques (voir section 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> · AAS et autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que le clopidogrel · AINS · ISRS ou ISRSN · Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase
Maladies / procédures spéciales risques hémorragiques	<ul style="list-style-type: none"> · Troubles de la coagulation congénitaux ou acquis · Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes · Biopsie récente, traumatisme majeur · Endocardite bactérienne · Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien

Des données limitées sont disponibles chez les patients adultes < 50 kg (voir section 5.2).

L'utilisation concomitante de dabigatran etexilate et d'inhibiteurs de la P-gp n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques mais peut augmenter le risque de saignement (voir section 4.5).

Précautions et gestion du risque hémorragique

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

Évaluation des bénéfices et des risques

La présence de lésions, d'affections, d'interventions et/ou de traitements pharmacologiques (tels que les AINS, les antiplaquettaires, les ISRS et les ISRSN, voir section 4.5), qui augmentent de manière significative le risque d'hémorragie majeure, nécessite une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Le dabigatran etexilate ne doit être administré que si le bénéfice l'emporte sur les risques hémorragiques.

Des données cliniques limitées sont disponibles pour les patients pédiatriques présentant des facteurs de risque, notamment les patients atteints de méningite active, d'encéphalite et d'abcès intracrânien (voir section 5.1). Chez ces patients, le dabigatran etexilate ne doit être administré que si le bénéfice attendu

l'emporte sur les risques hémorragiques.

Surveillance clinique étroite

Une surveillance étroite des signes de saignement ou d'anémie est recommandée tout au long de la période de traitement, en particulier si les facteurs de risque sont combinés (voir tableau 3 ci-dessus). Il convient d'être particulièrement prudent en cas d'administration concomitante de dabigatran etexilate avec du vérapamil, de l'amiodarone, de la quinidine ou de la clarithromycine (inhibiteurs de la P-gp) et en particulier en cas d'hémorragie, notamment chez les patients présentant une fonction rénale réduite (voir section 4.5). Une surveillance étroite des signes d'hémorragie est recommandée chez les patients traités en même temps par AINS (voir section 4.5).

Arrêt du dabigatran etexilate

Les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë doivent arrêter le dabigatran etexilate (voir également la section 4.3).

En cas d'hémorragie grave, le traitement doit être interrompu, la source du saignement doit être recherchée et l'utilisation de l'agent réversible spécifique (idarucizumab) peut être envisagée chez les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse peut éliminer le dabigatran.

Utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons

L'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être envisagée pour prévenir les hémorragies gastro-intestinales. Dans le cas des patients pédiatriques, les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de la pompe à protons doivent être suivies.

Paramètres de coagulation en laboratoire

Bien que ce médicament ne nécessite pas en général un suivi anticoagulant de routine, la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile pour détecter une exposition trop élevée au dabigatran en présence de facteurs de risques supplémentaires.

Le temps de thrombine dilué (TT), le temps de coagulation de l'écarine (ECT) et le temps de céphaline activé (TCA) peuvent fournir des informations utiles, mais les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la variabilité entre les tests (voir section 5.1). Le test du rapport international normalisé (INR) n'est pas fiable chez les patients sous dabigatran etexilate et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. Par conséquent, les tests INR ne doivent pas être effectués.

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

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

Test (valeur plancher)	Seuil
TT [ng/mL]	> 67
ECT [x fois la limite supérieure de la normale]	Pas de données
TCA [x fois la limite supérieure de la normale]	> 1.3
INR	Ne doit pas être effectué

Utilisation de médicaments fibrinolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu

L'utilisation de médicaments fibrinolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu peut être envisagée si le patient présente un TT, un ECT ou un TCA ne dépassant pas la limite supérieure de la normale (LSN) selon la fourchette de référence locale.

Chirurgie et interventions

Les patients sous dabigatran etexilate subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives sont exposés à un risque accru de saignement. Par conséquent, les interventions chirurgicales peuvent nécessiter l'arrêt temporaire du dabigatran etexilate.

La prudence est de mise lorsque le traitement est temporairement interrompu pour des interventions et qu'une surveillance des anticoagulants est justifiée. La clairance du dabigatran chez les patients souffrant d'insuffisance rénale peut être plus longue (voir section 5.2). Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans de tels cas, un test de coagulation (voir rubriques 4.4 et 5.1) peut aider à déterminer si l'hémostase est toujours altérée.

Chirurgie d'urgence ou procédures urgentes

Le dabigatran etexilate doit être temporairement interrompu. Lorsqu'une inversion rapide de l'effet anticoagulant est nécessaire, l'agent d'inversion spécifique (idarucizumab) du dabigatran est disponible pour les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse peut éliminer le dabigatran.

L'interruption du traitement par le dabigatran expose les patients au risque thrombotique de leur maladie sous-jacente. Le traitement par dabigatran etexilate peut être réinitié 24 heures après l'administration d'idarucizumab, si le patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Chirurgie/ interventions en urgence différée

Le dabigatran etexilate doit être temporairement interrompu. Une intervention chirurgicale doit être retardée si possible jusqu'à au moins 12 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut être retardée, le risque de saignement peut être accru. Ce risque de saignement doit être mis en balance avec l'urgence de l'intervention.

Chirurgie programmée

Si possible, le dabigatran etexilate doit être arrêté au moins 24 heures avant les procédures invasives ou chirurgicales. Chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou lors d'une intervention chirurgicale majeure nécessitant une hémostase complète, il convient d'envisager l'arrêt du dabigatran etexilate 2- 4 jours avant l'intervention.

Le tableau 5 résume les règles d'interruption avant les procédures invasives ou chirurgicales pour les patients adultes.

Tableau 5 : Règles d'interruption avant les procédures invasives ou chirurgicales pour les patients adultes.

Fonction rénale (CrCL en ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	Le dabigatran etexilate doit être arrêté avant une intervention chirurgicale programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥ 80	~ 13	2 jours avant	24 heures avant
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 jours avant	1- 2 jours avant
≥ 30- < 50	~ 18	4 jours avant	2- 3 jours avant (> 48 heures)

Les règles d'interruption avant les procédures invasives ou chirurgicales pour les patients pédiatriques sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Règles d'interruption avant des procédures invasives ou chirurgicales pour les patients pédiatriques.

Fonction rénale (DFGe en ml/min/1,73m ²)	Arrêter le dabigatran avant une intervention chirurgicale programmée
> 80	24 heures avant
50- 80	2 jours avant
< 50	Ces patients n'ont pas été étudiés (voir section 4.3).

Anesthésie rachidienne/anesthésie péridurale/ponction lombaire

Des procédures telles que l'anesthésie spinale peuvent nécessiter une fonction hémostatique complète.

Le risque d'hématome spinal ou épidural peut être augmenté en cas de ponction traumatique ou répétée et par l'utilisation prolongée de cathéters épiduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit s'écouler avant l'administration de la première dose de dabigatran etexilate. Ces patients nécessitent une observation fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome spinal ou épidural.

Phase postopératoire

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

Les patients présentant un risque de saignement ou de surexposition, notamment les patients dont la fonction rénale est réduite (voir également le tableau 3), doivent être traités avec prudence (voir les sections 4.4 et 5.1).

Patients présentant un risque élevé de mortalité chirurgicale et des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques

Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du dabigatran etexilate sont limitées chez ces patients, qui doivent donc être traités avec prudence.

Chirurgie de la fracture de la hanche

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du dabigatran etexilate chez les patients subissant une intervention chirurgicale pour une fracture de la hanche. Le traitement n'est donc pas recommandé.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant des taux élevés d'enzymes hépatiques > 2 ULN ont été exclus des études principales. Aucune expérience de traitement n'étant disponible pour cette sous-population de patients, l'utilisation du dabigatran etexilate n'est pas recommandée dans cette population. L'insuffisance hépatique ou les maladies hépatiques susceptibles d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir section 4.3).

Interaction avec les inducteurs de la P-gp

L'administration concomitante d'inducteurs de la P-gp devrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran et doit être évitée (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), y compris le dabigatran etexilate, ne sont pas recommandés pour les patients ayant des antécédents de thrombose et chez qui un syndrome antiphospholipide a été diagnostiqué. En particulier chez les patients triplement positifs (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipine et les anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux accrus d'événements thrombotiques récurrents par

rapport au traitement par antagoniste de la vitamine K.

Patients cancéreux actifs (TEV pédiatrique)

Il existe peu de données sur l'efficacité et la sécurité pour les patients pédiatriques atteints d'un cancer actif.

Population pédiatrique

Pour certains patients pédiatriques très spécifiques, par exemple les patients souffrant d'une maladie de l'intestin grêle où l'absorption peut être affectée, l'utilisation d'un anticoagulant administré par voie parentérale doit être envisagée.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions avec les transporteurs

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

Sauf indication contraire, une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie) est nécessaire lorsque le dabigatran est administré en association avec des inhibiteurs puissants de la P-gp. Des réductions de dose peuvent être nécessaires en cas d'association avec certains inhibiteurs de la P-gp (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1).

Tableau 7 : Interactions entre les transporteurs.

<u>Inhibiteurs de la P-gp</u>	
<i>Utilisation concomitante contre-indiquée (voir section 4.3)</i>	
Kétoconazole	Le kétoconazole a augmenté les valeurs de l' $ASC_{0-\infty}$ et de la C_{max} du dabigatran total de 2,38 fois et de 1,5 fois celles de l' $ASC_{0-\infty}$. 2,35 fois, respectivement, après une dose orale unique de 400 mg, et de 2,53 fois et de 2,50 fois, respectivement, après une dose orale unique de 400 mg. 2,49 fois, respectivement, après une administration orale multiple de 400 mg de kétoconazole une fois par jour.
Dronédarone	Lorsque le dabigatran etexilate et la dronédarone ont été administrés en même temps, la dose totale de dabigatran etexilate et de dronédarone a été réduite de moitié. Les valeurs de l' $AUC_{0-\infty}$ et de la C_{max} du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4 fois et 2,3 fois, respectivement, après l'administration de doses multiples de 400 mg de dronédarone bid, et d'environ 2,1 fois et 1,9 fois, respectivement, après l'administration d'une dose unique de 400 mg.
Itraconazole, cyclosporine	Sur la base des résultats <i>in vitro</i> , on peut s'attendre à un effet similaire à celui du kétoconazole.
Glécaprévir / pibrentasvir	Il a été démontré que l'utilisation concomitante du dabigatran etexilate et de l'association fixe d'inhibiteurs de la P-gp (glécaprévir/pibrentasvir) augmentait l'exposition au dabigatran et pouvait accroître le risque de saignement.
<i>L'utilisation concomitante n'est pas recommandée</i>	
Tacrolimus	On a constaté <i>in vitro</i> que le tacrolimus avait un niveau d'inhibition de la P-gp similaire à celui observé avec l'itraconazole et la cyclosporine. Le dabigatran etexilate n'a pas fait l'objet d'études cliniques en association avec le tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées concernant un autre substrat de la P-gp (évérolimus) suggèrent que l'inhibition de la P-gp par le tacrolimus est plus faible que celle observée avec les inhibiteurs puissants de la P-gp.
<i>Précautions à prendre en cas d'utilisation concomitante (voir sections 4.2 et 4.4)</i>	

Verapamil	<p>Lorsque le dabigatran etexilate (150 mg) est administré en même temps que le vérapamil par voie orale, la C_{max} et l'ASC du dabigatran augmentent, mais l'ampleur de cette modification varie en fonction du moment de l'administration et de la formulation du vérapamil (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>L'augmentation la plus importante de l'exposition au dabigatran a été observée avec la première dose d'une formulation à libération immédiate de vérapamil administrée une heure avant la prise de dabigatran etexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 2,8 fois et de l'ASC d'environ 2,5 fois). L'effet a progressivement diminué avec l'administration d'une formulation à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 1,9 fois et de l'ASC d'environ 1,7 fois) ou l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la C_{max} d'environ 1,6 fois et de l'ASC d'environ 1,5 fois).</p> <p>Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil a été administré 2 heures après le dabigatran etexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 1,1 fois et de l'AUC d'environ 1,2 fois). Cela s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures.</p>
Amiodarone	<p>Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en même temps qu'une dose orale unique de 600 mg d'amiodarone, l'étendue et la vitesse d'absorption de l'amiodarone et de son métabolite actif, la DEA, sont restées essentiellement inchangées. L'ASC et la C_{max} du dabigatran ont été augmentées d'environ 1,6 fois et 1,5 fois, respectivement. Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, le risque d'interaction peut exister pendant des semaines après l'arrêt de l'amiodarone (voir sections 4.2 et 4.4).</p>
Quinidine	<p>La quinidine a été administrée à raison de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1 000 mg. Le dabigatran etexilate a été administré deux fois par jour pendant trois jours consécutifs, le troisième jour avec ou sans quinidine. L'$AUC\tau_{ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran ont été multipliées en moyenne par 1,53 et 1,56, respectivement, en cas d'administration concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
Clarithromycine	<p>Lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que le dabigatran etexilate chez des volontaires sains, on a observé une augmentation de l'ASC d'environ 1,19 fois et de la C_{max} d'environ 1,15 fois.</p>
Ticagrelor	<p>Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran etexilate a été administrée simultanément à une dose de charge de 180 mg de ticagrelor, l'ASC et la C_{max} du dabigatran ont été multipliées par 1,73 et 1,95, respectivement. Après l'administration de doses multiples de 90 mg de ticagrelor deux fois par jour, l'exposition au dabigatran a été multipliée par 1,56 et 1,46 pour la C_{max} et l'ASC, respectivement.</p> <p>L'administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor et de 110 mg de dabigatran etexilate (à l'état d'équilibre) a augmenté l'$AUC\tau_{ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran de 1,49 fois et de 1,65 fois, respectivement, par rapport au dabigatran etexilate administré seul. Lorsqu'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor a été administrée 2 heures après 110 mg d'etexilate de dabigatran (à l'état d'équilibre), l'augmentation de l'$AUC\tau_{ss}$ et de la $C_{max,ss}$ du dabigatran a été réduite à 1,27 fois et 1,23 fois, respectivement, par rapport à l'etexilate de dabigatran administré seul. Cette prise échelonnée est l'administration recommandée pour commencer le ticagrelor avec une dose de charge.</p> <p>L'administration concomitante de 90 mg de ticagrelor deux fois par jour (dose d'entretien) et de 110 mg de dabigatran etexilate a augmenté l'$AUC\tau_{ss}$ et la $C_{max,ss}$ ajustées du dabigatran. 1,26 fois et 1,29 fois, respectivement, par rapport au dabigatran etexilate administré seul.</p>

Posaconazole	Le posaconazole inhibe également la P-gp dans une certaine mesure, mais n'a pas fait l'objet d'études cliniques. La prudence est de mise lorsque le dabigatran etexilate est administré en même temps que le posaconazole.
<u>Inducteurs de la P-gp</u>	
<i>L'utilisation concomitante doit être évitée.</i>	
par exemple la rifampicine, Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazépine ou phénytoïne	L'administration concomitante devrait entraîner une diminution de la dose de dabigatran concentrations. L'administration préalable de la rifampicine, inducteur de la sonde, à raison de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours, a réduit le pic et l'exposition totale du dabigatran de 65,5 % et 67 %, respectivement. L'effet inducteur s'est atténué, de sorte que l'exposition au dabigatran était proche de la référence le septième jour après l'arrêt du traitement par la rifampicine. Aucune augmentation supplémentaire de la biodisponibilité n'a été observée après 7 jours supplémentaires.
<u>Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir</u>	
<i>L'utilisation concomitante n'est pas recommandée</i>	
par exemple, le ritonavir et ses combinaisons avec d'autres inhibiteurs de protéase	Ils affectent la P-gp (soit en tant qu'inhibiteur, soit en tant qu'inducteur). Ils n'ont pas été étudiés et ne sont donc pas recommandés pour un traitement concomitant avec le dabigatran etexilate.
<u>Substrat de la P-gp</u>	
Digoxine	Dans une étude réalisée avec 24 sujets sains, lorsque le dabigatran etexilate était administré en même temps que le avec la digoxine, aucune modification de l'exposition à la digoxine et aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition au dabigatran n'ont été observées.

Médicaments anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

Il n'y a pas d'expérience ou seulement une expérience limitée avec les traitements suivants qui peuvent augmenter le risque de saignement lorsqu'ils sont utilisés en même temps que le dabigatran etexilate : les anticoagulants tels que l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de faible poids moléculaire (HBPM), et les dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), les médicaments thrombolytiques, et les antagonistes de la vitamine K, le rivaroxaban ou d'autres anticoagulants oraux (voir section 4.3), et les médicaments antiagrégants plaquettaires tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la ticlopidine, le prasugrel, le ticagrelor, le dextran et la sulfapyrazone (voir section 4.4).

L'HNF peut être administrée aux doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central ou lors d'une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire (voir section 4.3).

Tableau 8 : Interactions avec les anticoagulants et les médicaments antiagrégants plaquettaires.

AINS	<p>Il a été démontré que les AINS administrés pour une analgésie de courte durée n'étaient pas associés à des effets indésirables.</p> <p>une augmentation du risque de saignement lorsqu'ils sont administrés en association avec le dabigatran etexilate. Lors d'une utilisation chronique dans une étude clinique de phase III comparant le dabigatran à la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (RE-LY), les AINS ont augmenté le risque de saignement d'environ 50 % à la fois avec le dabigatran etexilate et la warfarine.</p>
Clopidogrel	<p>Chez de jeunes volontaires masculins en bonne santé, l'administration concomitante de dabigatran</p> <p>L'association du dabigatran etexilate et du clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire par rapport au clopidogrel en monothérapie. En outre, l'$AUC\tau_{ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran et les mesures de la coagulation pour l'effet du dabigatran ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire comme mesure de l'effet du clopidogrel sont restées essentiellement inchangées par rapport au traitement combiné et aux monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, l'$AUC\tau_{ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran ont augmenté d'environ 30- 40 % (voir rubrique 4.4).</p>
ASA	<p>L'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour peut augmenter le risque de saignement de 12 % à 18 % et 24 % avec 81 mg et 325 mg d'AAS, respectivement (voir section 4.4).</p>
HBPM	<p>L'utilisation concomitante d'HBPM, telles que l'énoxaparine et le dabigatran etexilate, n'a pas été spécifiquement étudiée. Après le passage d'un traitement de 3 jours par 40 mg d'énoxaparine une fois par jour par voie s.c., 24 heures après la dernière dose d'énoxaparine, l'exposition au dabigatran était légèrement inférieure à celle observée après l'administration de dabigatran etexilate (dose unique de 220 mg) en monothérapie. Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran etexilate avec un prétraitement à l'énoxaparine qu'après un traitement au dabigatran etexilate seul. On considère que cela est dû à l'effet de report du traitement par l'énoxaparine et que cela n'est pas cliniquement pertinent. Les autres tests anticoagulants liés au dabigatran n'ont pas été modifiés de manière significative par le prétraitement à l'énoxaparine.</p>

Autres interactions

Tableau 9 : Autres interactions.

<i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN)</i>	
ISRS, ISRSN	Les ISRS et les ISRSN ont augmenté le risque de saignement dans tous les groupes de traitement d'une étude de phase III. étude clinique comparant le dabigatran à la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (RE-LY).
<i>Substances influençant le pH gastrique</i>	
Pantoprazole	Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en même temps que le pantoprazole, une diminution de la dose de dabigatran etexilate a été observée. Une ASC d'environ 30 % a été observée. Le pantoprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été administrés en même temps que le dabigatran etexilate dans des études cliniques, et le traitement concomitant par IPP n'a pas semblé réduire l'efficacité du dabigatran etexilate.
Ranitidine	L'administration de ranitidine en même temps que le dabigatran etexilate n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur le degré d'absorption du dabigatran.

Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran

Le dabigatran etexilate et le dabigatran ne sont pas métabolisés par le système du cytochrome P450 et n'ont pas d'effets *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P450 humain. Par conséquent, on ne s'attend pas à des interactions médicamenteuses avec le dabigatran.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que sur des adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse pendant le traitement par dabigatran etexilate.

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation du dabigatran etexilate chez les femmes enceintes sont limitées. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir section 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. Le dabigatran etexilate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet du dabigatran sur les nourrissons pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par dabigatran etexilate.

Fertilité

Aucune donnée humaine n'est disponible.

Dans les études animales, un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation de la perte pré-implantatoire à 70 mg/kg (ce qui représente un

niveau d'exposition plasmatique 5 fois plus élevé que chez les patients). Aucun autre effet sur la fertilité féminine n'a été observé. Il n'y a pas eu d'influence sur la fertilité masculine. À des doses toxiques pour les mères (représentant un niveau d'exposition plasmatique 5 à 10 fois supérieur à celui des patients), une diminution du poids corporel du fœtus et de la viabilité embryofœtale ainsi qu'une augmentation des variations fœtales ont été observées chez les rats et les lapins. Dans l'étude pré- et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois supérieur à celui observé chez les patients).

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

Le dabigatran etexilate n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le dabigatran etexilate a été évalué dans des études cliniques chez environ 64 000 patients ; En 2005, environ 35 000 patients ont été traités avec du dabigatran etexilate.

Dans des essais contrôlés sur la prévention de la TEV, 6 684 patients ont été traités avec 150 mg ou 220 mg de dabigatran etexilate par jour.

Les événements les plus fréquemment rapportés sont les saignements, qui surviennent chez environ 14 % des patients ; la fréquence des saignements majeurs (y compris les saignements au niveau du site de la plaie) est inférieure à 2 %.

Bien que rares dans les études cliniques, des hémorragies majeures ou sévères peuvent survenir et, quelle que soit leur localisation, entraîner des conséquences invalidantes, menaçant le pronostic vital, voire fatales.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 10 présente les effets indésirables classés par classes de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), non connu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 10 : Effets indésirables.

SOC / Terme préféré	Fréquence
Troubles du système sanguin et lymphatique	
Diminution de l'hémoglobine	Communs
Anémie	Peu courant
Diminution de l'hématocrite	Peu courant
Thrombocytopénie	Rare
Neutropénie	Non connu
Agranulocytose	Non connu
Trouble du système immunitaire	
Hypersensibilité aux médicaments	Peu courant
Réaction anaphylactique	Rare
Œdème de Quincke	Rare
Urticaire	Rare
Éruption	Rare
Prurit	Rare
Bronchospasme	Non connu
Troubles du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Rare

Troubles vasculaires	
Hématome	Peu courant
Hémorragie de la plaie	Peu courant
Hémorragie	Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Epistaxis	Peu courant
Hémoptysie	Rare
Troubles gastro-intestinaux	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu courant
Hémorragie rectale	Peu courant
Hémorragie hémorroïdaire	Peu courant
Diarrhée	Peu courant
Nausées	Peu courant
Vomissements	Peu courant
Ulcère gastro-intestinal, y compris œsophagien ulcère	Rare
Gastro-œsophagite	Rare
Reflux gastro-œsophagien	Rare
Douleur abdominale	Rare
Dyspepsie	Rare
Dysphagie	Rare
Troubles hépatobiliaires	
Fonction hépatique anormale/ Test de la fonction hépatique	Communs
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu courant
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu courant
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu courant
Hyperbilirubinémie	Peu courant
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie cutanée	Peu courant
Alopécie	Non connu
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Hémarthrose	Peu courant
Troubles rénaux et urinaires	
Hémorragie génito-urologique, y compris hématurie	Peu courant
Troubles généraux et conditions du site de l'administration	
Hémorragie au point d'injection	Rare
Hémorragie au niveau du cathéter	Rare
Écoulement sanglant	Rare
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	
Hémorragie traumatique	Peu courant
Hématome post-procédural	Peu courant
Hémorragie post-procédurale	Peu courant
Décharge post-procédurale	Peu courant
Sécrétion de la plaie	Peu courant
Hémorragie au niveau de l'incision	Rare
Anémie postopératoire	Rare
Procédures chirurgicales et médicales	
Drainage de la plaie	Rare
Drainage post-procédural	Rare

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions hémorragiques

En raison de son mode d'action pharmacologique, l'utilisation du dabigatran etexilate peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou manifeste de tout tissu ou organe. Les signes, les symptômes et la gravité (y compris l'issue fatale) varient en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Dans les études cliniques, les saignements des muqueuses (par exemple gastro-intestinales, génito-urinaires) ont été observés plus fréquemment au cours d'un traitement à long terme par le dabigatran etexilate qu'au cours d'un traitement par AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire de l'hémoglobine et de l'hématocrite sont utiles pour détecter les saignements occultes. Le risque d'hémorragie peut être accru dans certains groupes de patients, par exemple les patients présentant une insuffisance rénale modérée et/ou recevant un traitement concomitant affectant l'hémostase ou des inhibiteurs puissants de la P-gp (voir section 4.4 Risque hémorragique). Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, des vertiges, des céphalées ou un gonflement inexplicé, une dyspnée et un choc inexplicé.

Des complications hémorragiques connues, telles que le syndrome des loges et l'insuffisance rénale aiguë due à l'hypoperfusion et à la néphropathie liée aux anticoagulants chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants, ont été rapportées pour le dabigatran etexilate. Par conséquent, la possibilité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de l'état de tout patient anticoagulé. Pour les patients adultes, un agent d'inversion spécifique du dabigatran, l'idarucizumab, est disponible en cas d'hémorragie incontrôlable (voir section 4.9).

Le tableau 11 montre le nombre (%) de patients ayant présenté l'effet indésirable saignement pendant la période de traitement dans l'indication prévention primaire de la TEV après une arthroplastie de la hanche ou du genou dans les deux études cliniques pivotales, en fonction de la dose.

Tableau 11 : Nombre (%) de patients ayant présenté l'effet indésirable "saignement".

	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparine N (%)
Traité	1 866(100.0)	1 825(100.0)	1 848(100.0)
Hémorragie majeure	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Tout saignement	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

Agranulocytose et neutropénie

L'agranulocytose et la neutropénie ont été signalées très rarement au cours de l'utilisation du dabigatran etexilate après l'autorisation de mise sur le marché. Étant donné que les effets indésirables sont signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible de déterminer leur fréquence de manière fiable. Le taux de notification a été estimé à 7 événements pour 1 million de patients-années pour l'agranulocytose et à 5 événements pour 1 million de patients-années pour la neutropénie.

Population pédiatrique

La sécurité du dabigatran etexilate dans le traitement de la TEV et la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques a été étudiée dans deux études de phase III (DIVERSITY et 1160.108). Au total, 328 patients pédiatriques ont été traités par dabigatran etexilate. Les patients ont reçu des doses adaptées à leur âge et à leur poids d'une formulation de dabigatran etexilate adaptée à leur âge.

Globalement, le profil de sécurité chez les enfants devrait être le même que chez les adultes.

Au total, 26% des patients pédiatriques traités par dabigatran etexilate pour une TEV et pour la prévention d'une TEV récurrente ont présenté des effets indésirables.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 12 présente les effets indésirables identifiés dans les études portant sur le traitement de la TEV et de l'hypertension artérielle.

la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques. Ils sont classés selon les rubriques Système Organe

Classe (SOC) et fréquence selon la convention suivante : très commun ($\geq 1/10$), commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu commun ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 12 : Effets indésirables.

	Fréquence
SOC / Durée préférée.	Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques
Troubles du système sanguin et lymphatique	
Anémie	Communs
Diminution de l'hémoglobine	Peu courant
Thrombocytopénie	Communs
Diminution de l'hématocrite	Peu courant
Neutropénie	Peu courant
Agranulocytose	Non connu
Trouble du système immunitaire	
Hypersensibilité aux médicaments	Peu courant
Éruption	Communs
Prurit	Peu courant
Réaction anaphylactique	Non connu
Œdème de Quincke	Non connu
Urticair	Communs
Bronchospasme	Non connu
Troubles du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Peu courant
Troubles vasculaires	
Hématome	Communs
Hémorragie	Non connu
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Epistaxis	Communs
Hémoptysie	Peu courant
Troubles gastro-intestinaux	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu courant
Douleur abdominale	Peu courant
Diarrhée	Communs
Dyspepsie	Communs
Nausées	Communs
Hémorragie rectale	Peu courant
Hémorragie hémorroïdaire	Non connu
Ulcère gastro-intestinal, y compris ulcère de l'œsophage	Non connu
Gastro-œsophagite	Peu courant
Reflux gastro-œsophagien	Communs
Vomissements	Communs
Dysphagie	Peu courant
Troubles hépatobiliaires	
Fonction hépatique anormale/ Foie fonction Test anormal	Non connu
Augmentation de l'alanine	Peu courant

Augmentation de l'aspartate	Peu courant
Augmentation des enzymes hépatiques	Communs
Hyperbilirubinémie	Peu courant
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie cutanée	Peu courant
Alopécie	Communs
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Hémarthrose	Non connu
Troubles rénaux et urinaires	
Hémorragie génito-urologique, y compris l'hématurie	Peu courant
Troubles généraux et conditions du site de l'administration	
Hémorragie au point d'injection	Non connu
Hémorragie au niveau du cathéter	Non connu
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	
Hémorragie traumatique	Peu courant
Hémorragie au niveau de l'incision	Non connu

Réactions hémorragiques

Dans les deux études de phase III portant sur le traitement de la TEV et la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques, 7 patients au total (2,1 %) ont présenté un événement hémorragique majeur, 5 patients (1,5 %) un événement hémorragique non majeur cliniquement pertinent et 75 patients (22,9 %) un événement hémorragique mineur. La fréquence des événements hémorragiques était globalement plus élevée dans le groupe d'âge le plus élevé (12 à < 18 ans : 28,6%) que dans les groupes d'âge plus jeunes (naissance à < 2 ans : 23,3% ; 2 à < 12 ans : 16,2%). Les hémorragies majeures ou graves, quelle que soit leur localisation, peuvent avoir des conséquences invalidantes, menaçant le pronostic vital, voire fatales.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9 Surdosage

Des doses de dabigatran etexilate supérieures à celles recommandées exposent le patient à un risque accru de saignement.

En cas de suspicion de surdosage, des tests de coagulation peuvent aider à déterminer le risque de saignement (voir sections 4.4 et 5.1). Un test quantitatif calibré du TT ou des mesures répétitives du TT permettent de prédire le moment où certains niveaux de dabigatran seront atteints (voir section 5.1), également dans le cas où des mesures supplémentaires, par exemple une dialyse, ont été mises en place.

Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'interruption du traitement par dabigatran etexilate. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse adéquate doit être maintenue. Le dabigatran étant faiblement lié aux protéines, il peut être dialysé ; l'expérience clinique est limitée pour démontrer l'utilité de cette approche dans les études cliniques (voir section 5.2).

Prise en charge des complications hémorragiques

En cas de complications hémorragiques, le traitement par dabigatran etexilate doit être interrompu et la source du saignement doit être recherchée. En fonction de la situation clinique, un traitement de soutien approprié, tel que l'hémostase chirurgicale et le remplacement du volume sanguin, doit être entrepris à la discrétion du prescripteur.

Pour les patients adultes dans les situations où une inversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire, l'agent d'inversion spécifique (idarucizumab) antagonisant l'effet pharmacodynamique du dabigatran est disponible. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques (voir section 4.4).

Les concentrés de facteur de coagulation (activés ou non) ou le facteur VIIa recombinant peuvent être pris en compte. Certaines données expérimentales confirment le rôle de ces médicaments dans l'inversion de l'effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilité en clinique et sur le risque possible de thromboembolie rebond sont très limitées. Les tests de coagulation peuvent devenir peu fiables après l'administration de concentrés de facteurs de coagulation suggérés. Il convient d'être prudent lors de l'interprétation de ces tests. L'administration de concentrés plaquettaires doit également être envisagée en cas de thrombocytopenie ou d'utilisation de médicaments antiplaquettaires à longue durée d'action. Tout traitement symptomatique doit être administré selon l'appréciation du médecin.

En fonction des disponibilités locales, la consultation d'un expert en coagulation doit être envisagée en cas de saignements importants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

B01AE07.

Mécanisme d'action

Le dabigatran etexilate est un promédicament de petite molécule qui ne présente aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par l'estérase dans le plasma et le foie. Le dabigatran est un puissant inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine et constitue le principal principe actif dans le plasma.

Comme la thrombine (sérine protéase) permet la conversion du fibrinogène en fibrine au cours de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche le développement d'un thrombus. Le dabigatran inhibe la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Effets pharmacodynamiques

Des études animales *in vivo* et *ex vivo* ont démontré l'efficacité antithrombotique et l'activité anticoagulante du dabigatran après administration intraveineuse et du dabigatran etexilate après administration orale dans divers modèles animaux de thrombose.

Il existe une corrélation claire entre la concentration plasmatique de dabigatran et le degré d'effet anticoagulant d'après les études de phase II. Le dabigatran prolonge le temps de thrombine (TT), le TCE et le TCA.

Le test quantitatif calibré de TT dilué (TT) fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran qui peut être comparée aux concentrations plasmatiques de dabigatran attendues. Lorsque le test TT calibré donne un résultat de concentration plasmatique de dabigatran égal ou inférieur à la limite de quantification, un test de coagulation supplémentaire tel que le TT, l'ECT ou l'TCA doit être envisagé.

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

Le test du TCA est largement disponible et fournit une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le test du TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté à une quantification précise de l'effet anticoagulant, en particulier à des concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Bien que les valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence, une valeur élevée du TCA indique que le patient est anticoagulé.

En général, on peut supposer que ces mesures de l'activité anticoagulante peuvent refléter les niveaux de dabigatran et fournir des indications pour l'évaluation du risque hémorragique, c'est-à-dire qu'un dépassement du 90^e percentile des niveaux minimaux de dabigatran ou d'un test de coagulation tel que le TCA mesuré au niveau minimal (pour les seuils du TCA, voir section 4.4, tableau 4) est considéré comme étant associé à un risque hémorragique accru.

Prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique

La moyenne géométrique de la concentration plasmatique maximale de dabigatran à l'état d'équilibre (après le 3^e jour), mesurée environ 2 heures après l'administration de 220 mg d'etexilate de dabigatran, était de 70,8 ng/ml, avec un intervalle de 35,2- 162 ng/ml (25th - intervalle du 75^e percentile). La moyenne géométrique de la concentration minimale de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle posologique (c'est-à-dire 24 heures après l'administration d'une dose de 220 mg de dabigatran), était en moyenne de 22,0 ng/ml, avec un intervalle de 13,0- 35,7 ng/ml (25th - intervalle du 75^e percentile).

Dans une étude dédiée exclusivement aux patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, CrCL 30- 50 ml/min) traités par dabigatran etexilate 150 mg QD, la moyenne géométrique de la concentration minimale de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle de dosage, était en moyenne de 47,5 ng/ml, avec un intervalle de 29,6- 72,2 ng/ml (25^e - intervalle du 75^e percentile).

Chez les patients traités pour la prévention de la TEV après une arthroplastie de la hanche ou du genou avec 220 mg de dabigatran etexilate une fois par jour,

- le 90^{ème} percentile des concentrations plasmatiques de dabigatran était de 67 ng/ml, mesuré au niveau minimal (20- 28 heures après la dose précédente) (voir rubriques 4.4 et 4.9),
- le 90^e percentile du TCA au creux de la vague (20- 28 heures après la dose précédente) était de 51 secondes, ce qui correspondrait à 1,3 fois la limite supérieure de la normale.

L'ECT n'a pas été mesuré chez les patients traités pour la prévention de la TEV après une arthroplastie de la hanche ou du genou avec 220 mg de dabigatran etexilate une fois par jour.

Efficacité et sécurité cliniques

Origine ethnique

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

Études cliniques sur la prophylaxie de la TEV après une arthroplastie majeure

Dans deux grandes études randomisées, en groupes parallèles, en double aveugle, confirmant la dose, des patients subissant une chirurgie orthopédique majeure élective (une pour une arthroplastie du genou et une pour une arthroplastie de la hanche) ont reçu 75 mg ou 110 mg de dabigatran etexilate dans les 1- 4 heures suivant l'opération, suivis de 150 mg ou 220 mg une fois par jour par la suite, l'hémostase ayant été assurée, ou de l'énoxaparine 40 mg la veille de l'opération et tous les jours par la suite.

Dans l'étude RE-MODEL (arthroplastie du genou), le traitement a duré 6- 10 jours et dans l'étude RE-NOVATE (arthroplastie de la hanche), 28- 35 jours. Au total, 2 076 patients (genou) et 3 494 (hanche) ont été traités respectivement.

Le critère d'évaluation principal pour les deux études était la combinaison de la TEV totale (y compris l'embolie pulmonaire (EP), la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et distale, qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique, détectée par une veinographie de routine) et de la mortalité toutes causes confondues. Le critère composite de la TEV majeure (y compris l'EP et la TVP proximale, qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique détectée par la veinographie de routine) et la mortalité liée à la TEV constituaient un critère secondaire et sont considérés comme plus pertinents sur le plan clinique.

Les résultats des deux études ont montré que l'effet antithrombotique de 220 mg et 150 mg de dabigatran etexilate était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur la mortalité totale par ETEV et la mortalité toutes causes confondues. L'estimation ponctuelle de l'incidence de la TEV majeure et de la

mortalité liée à la TEV pour la dose de 150 mg était légèrement inférieure à celle de l'énoxaparine (tableau 13). De meilleurs résultats ont été observés avec la dose de 220 mg où l'estimation ponctuelle de la TEV majeure était légèrement supérieure à celle de l'énoxaparine (tableau 13).

Les études cliniques ont été menées auprès d'une population de patients dont l'âge moyen était supérieur à 65 ans.

Dans les études cliniques de phase 3, il n'y a pas eu de différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les données relatives à l'efficacité et à la sécurité.

Dans la population de patients étudiée dans RE-MODEL et RE-NOVATE (5 539 patients traités), 51 % souffraient d'hypertension concomitante, 9 % de diabète concomitant, 9 % de maladie coronarienne concomitante et 20 % avaient des antécédents d'insuffisance veineuse. Aucune de ces maladies n'a eu d'impact sur les effets du dabigatran sur la prévention de la TEV ou sur les taux de saignement.

Les données relatives au critère d'évaluation de la TEV majeure et de la mortalité liée à la TEV étaient homogènes par rapport au critère d'évaluation primaire de l'efficacité et sont présentées dans le tableau 13.

Les données relatives aux critères d'évaluation de la mortalité totale par MTEV et de la mortalité toutes causes confondues sont présentées dans le tableau 14. Les données relatives aux critères d'évaluation des hémorragies majeures sont présentées dans le tableau 15 ci-dessous.

Tableau 13 : Analyse de la mortalité majeure due à la TEV et de la mortalité liée à la TEV pendant la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE sur la chirurgie orthopédique.

Procès	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
N	909	888	917
Incidences (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Ratio de risque supérieur à	0.78	1.09	
IC À 95	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (genou)			
N	506	527	511
Incidences (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Ratio de risque supérieur à	0.73	1.08	
IC À 95	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Tableau 14 : Analyse de la mortalité totale par MTEV et de la mortalité toutes causes confondues au cours de la période de traitement dans l'étude sur la mortalité par MTEV. RE-NOVATE et les études de chirurgie orthopédique RE-MODEL.

Procès	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
N	880	874	897
Incidences (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Ratio de risque supérieur à	0.9	1.28	
IC À 95	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (genou)			
N	503	526	512
Incidences (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)

Ratio de risque supérieur à	0.97	1.07	
IC À 95	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Tableau 15 : Événements hémorragiques majeurs par traitement dans le RE-MODEL individuel et dans le Études RE-NOVATE.

Procès	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités N	1 146	1 163	1 154
Nombre de MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (genou)			
Patients traités N	679	703	694
Nombre de MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Études cliniques pour la prévention de la thromboembolie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques

Une étude de phase II a examiné le dabigatran etexilate et la warfarine chez un total de 252 patients ayant subi récemment un remplacement valvulaire mécanique (c'est-à-dire pendant le séjour hospitalier actuel) et chez des patients ayant subi un remplacement valvulaire mécanique il y a plus de trois mois. Plus d'événements thromboemboliques (principalement des accidents vasculaires cérébraux et des thromboses symptomatiques/asymptomatiques de la valve prothétique) et plus d'événements hémorragiques ont été observés avec le dabigatran etexilate qu'avec la warfarine. Chez les patients en phase postopératoire précoce, les saignements majeurs se sont principalement manifestés sous la forme d'épanchements péricardiques hémorragiques, en particulier chez les patients qui ont commencé à prendre le dabigatran etexilate tôt (c'est-à-dire au jour 3) après l'opération de remplacement de la valve cardiaque (voir section 4.3).

Population pédiatrique

Études cliniques sur la prophylaxie de la TEV après une arthroplastie majeure

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études sur le dabigatran etexilate dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour la prévention des événements thromboemboliques dans l'indication de la prévention primaire de la TEV chez les patients ayant subi une arthroplastie totale programmée de la hanche ou du genou (voir la section 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques

L'étude DIVERSITY a été menée pour démontrer l'efficacité et la sécurité du dabigatran etexilate par rapport à la norme de soins (SOC) pour le traitement de la TEV chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans. L'étude a été conçue comme une étude de non-infériorité ouverte, randomisée, en groupes parallèles. Les patients recrutés ont été randomisés selon un schéma 2:1 pour recevoir soit une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution orale) de dabigatran etexilate (doses ajustées en fonction de l'âge et du poids), soit un SOC composé d'héparines de faible poids moléculaire (HBPM), d'antagonistes de la vitamine K (AVK) ou de fondaparinux (1 patient âgé de 12 ans). Le critère d'évaluation principal était un critère composite de résolution complète du thrombus, d'absence de récurrence d'ETEVEV et d'absence de mortalité liée à l'ETEVEV. Les critères d'exclusion comprenaient la méningite active, l'encéphalite et l'abcès intracrânien.

Au total, 267 patients ont été randomisés. Parmi eux, 176 patients ont été traités par dabigatran etexilate et 90 patients par SOC (1 patient randomisé n'a pas été traité). 168 patients étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, 64 patients de 2 à moins de 12 ans et 35 patients avaient moins de 2 ans.

Sur les 267 patients randomisés, 81 patients (45,8 %) dans le groupe dabigatran etexilate et 38 patients (42,2 %) dans le groupe SOC ont satisfait aux critères du critère principal composite (résolution complète du thrombus, absence de récurrence de TEV et absence de TEV liée à la mortalité). La différence de taux correspondante a démontré la non-infériorité du dabigatran etexilate par rapport au SOC. Des résultats cohérents ont également été observés dans les sous-groupes : il n'y avait pas de différences significatives dans l'effet du traitement pour les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de la région et de la présence de certains facteurs de risque. Pour les 3 différentes strates d'âge, les proportions de patients ayant atteint le critère primaire d'efficacité dans les groupes dabigatran etexilate et SOC, respectivement, étaient de 13/22 (59,1%) et 7/13 (53,8%) pour les patients de la naissance à < 2 ans, 21/43 (48,8%) et 12/21 (57,1%) pour les patients âgés de 2 à < 12 ans, et 47/112 (42,0%) et 19/56 (33,9%) pour les patients âgés de 12 à < 18 ans.

Des saignements majeurs ont été rapportés chez 4 patients (2,3 %) dans le groupe dabigatran etexilate et chez 2 patients (2,2 %) dans le groupe SOC. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans le temps écoulé avant le premier saignement majeur. Trente-huit patients (21,6 %) dans le groupe dabigatran etexilate et 22 patients (24,4 %) dans le groupe SOC ont présenté un événement hémorragique jugé, la plupart d'entre eux étant classés comme mineurs. Le critère d'évaluation combiné d'un événement hémorragique majeur (EHM) ou d'un saignement non majeur cliniquement pertinent (CRNM) (sous traitement) a été rapporté pour 6 (3,4 %) patients dans le groupe dabigatran etexilate et 3 (3,3 %) patients dans le groupe SOC.

Une étude de cohorte prospective multicentrique de phase III (1160.108) a été menée pour évaluer la sécurité du dabigatran etexilate dans la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans. Les patients ayant besoin d'une anticoagulation supplémentaire en raison de la présence d'un facteur de risque clinique après la fin du traitement initial d'une TEV confirmée (pendant au moins 3 mois) ou après la fin de l'étude DIVERSITY ont été autorisés à être inclus dans l'étude. Les patients éligibles ont reçu des doses adaptées à leur âge et à leur poids d'une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution orale) de dabigatran etexilate jusqu'à la résolution du facteur de risque clinique, ou jusqu'à un maximum de 12 mois. Les principaux critères d'évaluation de l'étude comprenaient la récurrence de la TEV, les hémorragies majeures et mineures et la mortalité (globale et liée à des événements thrombotiques ou thromboemboliques) à 6 et 12 mois. Les résultats ont été évalués par un comité d'évaluation indépendant et en aveugle.

Au total, 214 patients ont participé à l'étude ; parmi eux, 162 patients de la strate d'âge 1 (de 12 à moins de 18 ans), 43 patients de la strate d'âge 2 (de 2 à moins de 12 ans) et 9 patients de la strate d'âge 3 (de la naissance à moins de 2 ans). Au cours de la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont présenté une TEV récurrente confirmée par les experts dans les 12 mois suivant le début du traitement. Des événements hémorragiques confirmés par adjudication pendant la période de traitement ont été signalés chez 48 patients (22,5 %) au cours des 12 premiers mois. La majorité des événements hémorragiques étaient mineurs. Chez 3 patients (1,4 %), un événement hémorragique majeur confirmé par une décision de justice est survenu au cours des 12 premiers mois. Chez 3 patients (1,4 %), un saignement CRNM confirmé par une décision de justice a été signalé au cours des 12 premiers mois. Aucun décès n'est survenu en cours de traitement. Pendant la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont développé un syndrome post-thrombotique (SPT) ou ont vu leur SPT s'aggraver au cours des 12 premiers mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement et complètement converti en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage du promédicament dabigatran etexilate par hydrolyse catalysée par l'estérase en principe actif dabigatran est la réaction métabolique prédominante. La biodisponibilité absolue du dabigatran après administration orale de dabigatran etexilate est d'environ 6,5 %. Après administration orale de dabigatran etexilate à des volontaires sains, le profil pharmacocinétique du dabigatran dans le plasma se caractérise par une augmentation rapide des concentrations plasmatiques, la C_{max} étant atteinte dans les 0,5 et 2,0 heures suivant l'administration.

Absorption

Une étude évaluant l'absorption post-opératoire du dabigatran etexilate, 1- 3 heures après l'intervention chirurgicale, a montré une absorption relativement lente par rapport à celle des volontaires sains, avec un profil de concentration plasmatique en fonction du temps sans pic de concentration plasmatique élevé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 6 heures après l'administration dans une période postopératoire en raison de facteurs contributifs tels que l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et les effets

chirurgicaux indépendants de la formulation du médicament oral. Une autre étude a démontré que l'absorption lente et retardée n'est généralement présente que le jour de l'intervention chirurgicale. Les jours suivants, l'absorption du dabigatran est rapide et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes deux heures après l'administration du médicament.

Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité du dabigatran etexilate mais retardent de 2 heures le moment où les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes.

La C_{max} et l'AUC étaient proportionnelles à la dose.

La biodisponibilité orale peut être augmentée de 75 % après une dose unique et de 37 % à l'état d'équilibre par rapport à la formulation de référence sous forme de gélules lorsque les granulés sont pris sans l'enveloppe de la gélule d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Par conséquent, l'intégrité des gélules HPMC doit toujours être préservée lors de l'utilisation clinique afin d'éviter une augmentation involontaire de la biodisponibilité de l'étxilate de dabigatran (voir section 4.2).

Distribution

Une faible liaison indépendante de la concentration (34- 35 %) du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines a été observée. Le volume de distribution du dabigatran de 60- 70 L dépassait le volume de l'eau corporelle totale, ce qui indique une distribution tissulaire modérée du dabigatran.

Biotransformation

Le métabolisme et l'excrétion du dabigatran ont été étudiés après l'administration d'une dose intraveineuse unique de dabigatran radiomarqué à des sujets masculins en bonne santé. Après une dose intraveineuse, la radioactivité dérivée du dabigatran a été principalement éliminée dans les urines (85 %). L'excrétion fécale représentait 6 % de la dose administrée. La radioactivité totale a été récupérée à hauteur de 88- 94 % de la dose administrée 168 heures après l'administration.

Le dabigatran est sujet à la conjugaison, formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères positionnels, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide, chacun représentant moins de 10 % du dabigatran total dans le plasma. Des traces d'autres métabolites n'ont pu être détectées qu'avec des méthodes d'analyse très sensibles. Le dabigatran est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines, à une vitesse d'environ 100 ml/min correspondant au taux de filtration glomérulaire.

Élimination

Les concentrations plasmatiques de dabigatran ont montré une diminution biexponentielle avec une demi-vie terminale moyenne de 11 heures chez des sujets âgés en bonne santé. Après l'administration de doses multiples, une demi-vie terminale d'environ 12- 14 heures a été observée. La demi-vie était indépendante de la dose. La demi-vie est prolongée en cas d'altération de la fonction rénale, comme le montre le tableau 16.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans les études de phase I, l'exposition (AUC) au dabigatran après l'administration orale de dabigatran etexilate est environ 2,7 fois plus élevée chez les volontaires adultes présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 ml/min) que chez ceux ne présentant pas d'insuffisance rénale.

Chez un petit nombre de volontaires adultes présentant une insuffisance rénale sévère (CrCL 10- 30 ml/min), l'exposition (AUC) au dabigatran était environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que celles observées dans une population sans insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Tableau 16 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets présentant une altération de la fonction rénale.

Taux de filtration glomérulaire (CrCL) [mL/min]	gMoyenne (gCV% ; intervalle) demi-vie [h]
≥ 80	13,4 (25,7 % ; 11,0- 21,6)
≥ 50- < 80	15,3 (42,7 %;11,7- 34,1)
≥ 30- < 50	18,4 (18,5 %;13,3- 23,0)
< 30	27,2 (15,3 % ; 21,6- 35,0)

En outre, l'exposition au dabigatran (concentration minimale et maximale) a été évaluée dans le cadre d'une étude pharmacocinétique prospective ouverte et randomisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine [ClCr] de 15- 30 ml/min) recevant 75 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour. Ce schéma thérapeutique a entraîné une concentration minimale moyenne géométrique de 155 ng/ml (CVG de 76,9 %), mesurée immédiatement avant l'administration de la dose suivante, et une concentration maximale moyenne géométrique de 202 ng/ml (CVG de 70,6 %), mesurée deux heures après l'administration de la dernière dose.

La clairance du dabigatran par hémodialyse a été étudiée chez 7 patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sans fibrillation auriculaire. La dialyse a été effectuée avec un débit de dialysat de 700 ml/min, une durée de quatre heures et un débit sanguin de 200 ml/min ou de 350- 390 ml/min. Cela a permis d'éliminer respectivement 50 % et 60 % des concentrations de dabigatran. La quantité de substance éliminée par dialyse est proportionnelle au débit sanguin jusqu'à un débit sanguin de 300 ml/min. L'activité anticoagulante du dabigatran diminue avec la baisse des concentrations plasmatiques et la relation PK/PD n'a pas été affectée par la procédure.

Patients âgés

Des études pharmacocinétiques spécifiques de phase I sur des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60 % de l'AUC et de plus de 25 % de la C_{max} par rapport à des sujets jeunes.

L'effet de l'âge sur l'exposition au dabigatran a été confirmé dans l'étude RE-LY avec une concentration minimale plus élevée d'environ 31 % chez les sujets ≥ 75 ans et une concentration minimale plus faible d'environ 22 % chez les sujets < 65 ans par rapport aux sujets âgés de 65 à 75 ans (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune modification de l'exposition au dabigatran n'a été observée chez 12 sujets adultes présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) par rapport à 12 témoins (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Poids corporel

Les concentrations minimales de dabigatran étaient environ 20 % plus faibles chez les patients adultes ayant un poids corporel > 100 kg que chez ceux ayant un poids corporel de 50- 100 kg. La majorité (80,8 %) des sujets étaient dans la catégorie ≥ 50 kg et < 100 kg sans qu'aucune différence claire ne soit détectée (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données cliniques disponibles chez les patients adultes de moins de 50 kg sont limitées.

Genre

L'exposition à la substance active dans les études de prévention primaire de la TEV était environ 40 % à 50 % plus élevée chez les femmes et aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

Origine ethnique

Aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du dabigatran.

Population pédiatrique

L'administration orale de dabigatran etexilate conformément à l'algorithme de dosage défini dans le protocole a entraîné une exposition se situant dans la fourchette observée chez les adultes souffrant de TVP ou d'EP. D'après l'analyse groupée des données pharmacocinétiques des études DIVERSITY et 1160.108, les moyennes géométriques observées des expositions minimales étaient de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml et 99,1 ng/ml chez les patients pédiatriques atteints de TEV âgés de 0 à < 2- ans, de 2 à < 12 ans et de 12 à < 18 ans, respectivement.

Interactions pharmacocinétiques

Les études d'interaction *in vitro* n'ont pas montré d'inhibition ou d'induction des principales isoenzymes du cytochrome P450. Ceci a été confirmé par des études *in vivo* avec des volontaires sains, qui n'ont pas montré d'interaction entre ce traitement et les substances actives suivantes : atorvastatine (CYP3A4), digoxine (interaction avec le transporteur P-gp) et diclofénac (CYP2C9).

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Les effets observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient dus à l'effet pharmacodynamique exagéré du dabigatran.

Un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation de la perte préimplantatoire à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). À des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel et de la viabilité des fœtus ainsi qu'une augmentation des variations fœtales ont été observées chez les rats et les lapins. Dans l'étude pré- et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois supérieur à celui observé chez les patients).

Dans une étude de toxicité juvénile menée sur des rats Han Wistar, la mortalité a été associée à des saignements à des expositions similaires à celles auxquelles des saignements ont été observés chez les animaux adultes. Chez les rats adultes et juvéniles, la mortalité est considérée comme étant liée à l'activité pharmacologique exagérée du dabigatran en association avec l'exercice de forces mécaniques lors de l'administration et de la manipulation. Les données de l'étude de toxicité juvénile n'ont pas indiqué une sensibilité accrue à la toxicité, ni une toxicité spécifique aux animaux juvéniles.

Les études de toxicologie sur la durée de vie chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence de potentiel tumorigène du dabigatran jusqu'à des doses maximales de 200 mg/kg.

Le dabigatran, la fraction active du dabigatran etexilate mesilate, est persistant dans l'environnement.

6.LES DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Acide tartrique
Hydroxypropylcellulose
Talc
Hypromellose

Coquille de la gélule

Chlorure de potassium
Carraghénane
Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Blister

Ne pas stocker à plus de 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister

Blister OPA-Alu-PVC/Alu contenant 10, 30 ou 60 gélules .

Plaquettes thermoformées perforées OPA-Alu-PVC/Alu contenant 10 x 1, 30 x 1 et 60 x 1 gélule.

Toutes les tailles d'emballage ne peuvent pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination

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

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

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Politique industrielle Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAGNE

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

EU/1/23/1769/001
EU/1/23/1769/002
EU/1/23/1769/003
EU/1/23/1769/004
EU/1/23/1769/005
EU/1/23/1769/006

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 19 Février 2024

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 110 mg d'etexilate de dabigatran (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Taille 1 (environ 19 mm), calotte opaque bleu clair et corps opaque bleu clair, gélule remplie de granules blanc cassé à jaunâtres.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant subi une arthroplastie totale programmée de la hanche ou du genou.

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, tels qu'un accident vasculaire cérébral antérieur ou un accident ischémique transitoire (AIT), un âge ≥ 75 ans, une insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II), un diabète sucré, une hypertension.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention des récurrences

La TVP et l'EP chez les adultes.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans.

Pour les formes posologiques adaptées à l'âge, voir la section 4.2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les gélules de dabigatran etexilate Leon Farma peuvent être utilisées chez les adultes et les enfants âgés de 8 ans ou plus capables d'avaler des gélules entières. La dose indiquée dans le tableau posologique de la formulation concernée doit être prescrite en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

Il existe sur le marché d'autres formes posologiques adaptées à l'âge, pour le traitement des enfants de moins de 8 ans :

- D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour l'administration à cette population, tels que les granules enrobés qui peuvent être utilisés chez les enfants âgés de moins de 12 ans dès que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.
- Les autres formes pharmaceutiques telles que la poudre et le solvant pour solution orale ne doivent être utilisées que chez les enfants âgés de moins d'un an.

Prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique

Les doses recommandées de dabigatran etexilate et la durée du traitement pour la prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations de doses et de durée de traitement pour la prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique.

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

*Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités en même temps par le vérapamil, voir Populations particulières.

Pour les deux opérations, si l'hémostase n'est pas assurée, l'initiation du traitement doit être retardée. Si le traitement n'est pas commencé le jour de l'intervention chirurgicale, le traitement doit être initié avec 2 gélules une fois par jour.

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

Chez tous les patients et en particulier chez les personnes âgées (> 75 ans), car l'insuffisance rénale peut être fréquente dans ce groupe d'âge :

- La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (CLC) avant l'instauration du traitement par le dabigatran etexilate afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire une CLC < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).
- La fonction rénale doit également être évaluée lorsqu'une diminution de la fonction rénale est suspectée au cours du traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'utilisation concomitante de certains médicaments).

La méthode à utiliser pour estimer la fonction rénale (CrCL en ml/min) est la méthode Cockcroft-Gault.

Dose oubliée

Il est recommandé de continuer à prendre les doses quotidiennes restantes de dabigatran etexilate à la même

heure le jour suivant.

Aucune dose double ne doit être prise pour compenser des doses individuelles oubliées

Arrêt du dabigatran etexilate

Le traitement par dabigatran etexilate ne doit pas être interrompu sans avis médical. Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter leur médecin traitant s'ils présentent des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une dyspepsie (voir section 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose avant de passer du dabigatran etexilate à un anticoagulant parentéral (voir section 4.5).

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

L'anticoagulant parentéral doit être arrêté et le dabigatran etexilate doit être commencé 0- 2 heures avant l'heure à laquelle la dose suivante du traitement alternatif doit être administrée, ou au moment de l'arrêt du traitement en cas de traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse) (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le traitement par dabigatran etexilate est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) (voir section 4.3).

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

Utilisation concomitante de dabigatran etexilate et d'inhibiteurs légers à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp), tels que l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil.

La dose doit être réduite comme indiqué dans le tableau 1 (voir également les sections 4.4 et 4.5). Dans ce cas, le dabigatran etexilate et ces médicaments doivent être pris en même temps.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de manière concomitante par le vérapamil, une réduction de la dose de dabigatran etexilate à 75 mg par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Personnes âgées

Pour les patients âgés de plus de 75 ans, une réduction de la dose est recommandée (voir le tableau 1 ci-dessus et les sections 4.4 et 5.1).

Poids

L'expérience clinique est très limitée chez les patients ayant un poids corporel < 50 kg ou > 110 kg à la posologie recommandée. Compte tenu des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucun ajustement n'est nécessaire (voir section 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée (voir section 4.4).

Genre

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir section 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente du dabigatran etexilate dans la population pédiatrique pour la prévention primaire de la TEV chez les patients ayant subi une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou.

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (SPAF) Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez les adultes (TVP/EP)

Les doses recommandées de dabigatran etexilate dans les indications SPAF, TVP et PE sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations de doses pour le SPAF, la TVP et l'EP.

	Recommandation de dose
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV avec un ou plusieurs facteurs de risque (SPAF)	300 mg de dabigatran etexilate pris sous forme d'une gélule de 150 mg deux fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez les personnes âgées adultes (DVT/PE)	300 mg de dabigatran etexilate sous forme d'une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par anticoagulant parentéral d'au moins 5 jours
<i>Réduction de la dose recommandée</i>	
Patients âgés de ≥ 80 ans	dose journalière de 220 mg de dabigatran etexilate sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour
Patients recevant du vérapamil en concomitance	
<i>Réduction de la dose à envisager</i>	
Patients entre 75- 80 ans	la dose quotidienne de dabigatran etexilate de 300 mg ou 220 mg doit être choisie sur la base d'une évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement.
Patients présentant une insuffisance rénale modérée (CrCL 30- 50 ml/min)	
Patients souffrant de gastrite, d'œsophagite ou de reflux gastro-œsophagien	
Autres patients présentant un risque accru de saignement	

Pour la TVP/EP, la recommandation d'utiliser 220 mg de dabigatran etexilate sous la forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour est basée sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique. Voir plus bas et les sections 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2.

En cas d'intolérance au dabigatran etexilate, les patients doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter leur médecin traitant afin de passer à d'autres options thérapeutiques acceptables pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques associés à la fibrillation auriculaire ou à la TVP/ EP.

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

Chez tous les patients et en particulier chez les personnes âgées (> 75 ans), car l'insuffisance rénale peut être fréquente dans ce groupe d'âge :

- La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (CLC) avant l'instauration du traitement par le dabigatran etexilate afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire une CLC < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).
- La fonction rénale doit également être évaluée lorsqu'une diminution de la fonction rénale est suspectée au cours du traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'utilisation concomitante de certains médicaments).

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

- La fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par dabigatran etexilate au moins une fois par an ou plus fréquemment si nécessaire dans certaines situations cliniques où l'on soupçonne que la fonction rénale pourrait diminuer ou se détériorer (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'utilisation concomitante de certains médicaments).

La méthode à utiliser pour estimer la fonction rénale (CrCL en ml/min) est la méthode Cockcroft-Gault.

Durée d'utilisation

La durée d'utilisation du dabigatran etexilate dans les indications SPAF, TVP et EP est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Durée d'utilisation du SPAF et de la TVP/PE.

Indication	Durée d'utilisation
SPAF	La thérapie doit être poursuivie à long terme.
DVT/PE	La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation minutieuse de l'état de santé du patient. Il convient de comparer le bénéfice du traitement au risque de saignement (voir section 4.4). Les traitements de courte durée (au moins 3 mois) doivent être basés sur des facteurs de risque transitoires (par exemple, intervention chirurgicale récente, traumatisme, immobilisation) et les traitements de plus longue durée doivent être basés sur des facteurs de risque permanents ou sur une TVP ou une EP idiopathique.

Dose oubliée

Une dose oubliée de dabigatran etexilate peut encore être prise jusqu'à 6 heures avant la dose suivante prévue. À partir de 6 heures avant la dose suivante, la dose oubliée doit être omise. Aucune dose double ne doit être prise pour compenser les doses individuelles oubliées.

Arrêt du dabigatran etexilate

Le traitement par dabigatran etexilate ne doit pas être interrompu sans avis médical. Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter leur médecin traitant s'ils présentent des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une dyspepsie (voir section 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose avant de passer du dabigatran etexilate à un anticoagulant parentéral (voir section 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate

L'anticoagulant parentéral doit être arrêté et le dabigatran éxilate doit être commencé 0- 2 heures avant l'heure à laquelle la dose suivante du traitement alternatif doit être administrée, ou au moment de l'arrêt du traitement dans le cas où le dabigatran éxilate n'est pas administré.
en cas de traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse) (voir section 4.5).

Passage du dabigatran éxilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK) L'heure de début de l'AVK doit être ajustée comme suit en fonction de la CrCL :

- CrCL \geq 50 ml/min, les AVK doivent être commencés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran éxilate.
- CrCL \geq 30- < 50 mL/min, l'AVK doit être commencé 2 jours avant l'arrêt du dabigatran éxilate.

Le dabigatran éxilate pouvant avoir un impact sur l'International Normalised Ratio (INR), l'INR ne reflétera mieux l'effet des AVK qu'après l'arrêt du dabigatran éxilate pendant au moins 2 jours. En attendant, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran éxilate :

L'AVK doit être arrêté. Le dabigatran éxilate peut être administré dès que l'INR est < 2,0.

Cardioversion (SPAF)

Les patients peuvent continuer à prendre du dabigatran éxilate tout en subissant une cardioversion.

Ablation par cathéter pour la fibrillation auriculaire (SPAF)

Il n'y a pas de données disponibles pour le traitement par 110 mg deux fois par jour de dabigatran éxilate.

Intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose de stent (SPAF)

Les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose de stent peuvent être traités par dabigatran éxilate en association avec des antiplaquettaires une fois l'hémostase obtenue (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Personnes âgées

Pour les modifications de dose dans cette population, voir le tableau 2 ci-dessus.

Patients présentant un risque de saignement

Les patients présentant un risque hémorragique accru (voir sections 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

surveillé cliniquement (recherche de signes de saignement ou d'anémie). L'ajustement de la dose doit être décidé à la discrétion du médecin, après évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour chaque patient (voir tableau 2 ci-dessus). Un test de coagulation (voir section 4.4) peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran. Lorsqu'une exposition excessive au dabigatran est identifiée chez des patients présentant un risque hémorragique élevé, il est recommandé d'administrer une dose réduite de 220 mg sous la forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour. En cas de saignement cliniquement pertinent, le traitement doit être interrompu.

Pour les sujets souffrant de gastrite, d'oesophagite ou de reflux gastro-œsophagien, une réduction de la dose peut être envisagée en raison du risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale majeure (voir le tableau 2 ci-dessus et la section 4.4).

Insuffisance rénale

Le traitement par dabigatran éxilate est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale

sévère (ClCr < 30 ml/min) (voir section 4.3).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CrCL 50- ≤ 80 ml/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CrCL 30- 50 ml/min), la dose recommandée de dabigatran etexilate est également de 300 mg sous la forme d'une gélule de 150 mg deux fois par jour. Cependant, pour les patients présentant un risque hémorragique élevé, une réduction de la dose de dabigatran etexilate à 220 mg en une gélule de 110 mg deux fois par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Utilisation concomitante de dabigatran etexilate et d'inhibiteurs légers à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp), tels que l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'amiodarone ou de quinidine (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Des réductions de dose sont recommandées pour les patients qui reçoivent en même temps du vérapamil (voir le tableau 2 ci-dessus et les sections 4.4 et 4.5). Dans ce cas, le dabigatran etexilate et le vérapamil doivent être pris en même temps.

Poids

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir section 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg (voir section 4.4).

Genre

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir section 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente du dabigatran etexilate dans la population pédiatrique pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de FANV.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques

Pour le traitement de la TEV chez les patients pédiatriques, le traitement doit être initié après un traitement avec un anticoagulant parentéral pendant au moins 5 jours. Pour la prévention d'une TEV récurrente, le traitement doit être initié après un traitement antérieur.

Les gélules de dabigatran etexilate doivent être prises deux fois par jour, une dose le matin et une dose le soir, à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle entre les prises doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée de gélules de dabigatran etexilate est basée sur le poids et l'âge du patient, comme indiqué dans le tableau 4. La dose doit être ajustée en fonction du poids et de l'âge au fur et à mesure de l'évolution du traitement.

Pour les combinaisons de poids et d'âge qui ne figurent pas dans le tableau de dosage, aucune recommandation de dosage ne peut être fournie.

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

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

Doses uniques nécessitant des combinaisons de plus d'une gélule :

- 300 mg : deux gélules de 150 mg ou quatre gélules de 75 mg
- 260 mg : une gélule de 110 mg plus une gélule de 150 mg ou une gélule de 110 mg et deux gélules de 75 mg
- 220 mg : deux gélules de 110 mg
- 185 mg : une gélule de 75 mg plus une gélule de 110 mg
- 150 mg : une gélule de 150 mg ou deux gélules de 75 mg

Évaluation de la fonction rénale avant et pendant le traitement

Avant l'instauration du traitement, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être évalué à l'aide de la formule de Schwartz (la méthode utilisée pour l'évaluation de la créatinine doit être vérifiée par le laboratoire local).

Le traitement par dabigatran etexilate chez les patients pédiatriques dont le DFGe est < 50 ml/min/1,73m² est contre-indiqué (voir section 4.3).

Les patients dont le DFGe est ≥ 50 ml/min/1,73 m² doivent être traités avec la dose indiquée dans le tableau 4.

Pendant le traitement, la fonction rénale doit être évaluée dans certaines situations cliniques où l'on soupçonne que la fonction rénale pourrait diminuer ou se détériorer (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation, et avec certaines comédications, etc.)

Durée d'utilisation

La durée du traitement doit être individualisée en fonction de l'évaluation des bénéfices et des risques.

Dose oubliée

Une dose oubliée de dabigatran etexilate peut encore être prise jusqu'à 6 heures avant la dose suivante prévue. A partir de 6 heures avant la dose suivante, la dose oubliée doit être omise. Il ne faut jamais prendre une double dose pour compenser l'oubli d'une dose individuelle.

Arrêt du dabigatran etexilate

Le traitement par dabigatran etexilate ne doit pas être interrompu sans avis médical. Les patients ou leurs soignants doivent être informés de la nécessité de contacter le médecin traitant si le patient présente des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une dyspepsie (voir section 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran éxilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose avant de passer du dabigatran éxilate à un anticoagulant parentéral (voir section 4.5).

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

L'anticoagulant parentéral doit être arrêté et le dabigatran éxilate doit être commencé 0- 2 heures avant l'heure à laquelle la dose suivante du traitement alternatif doit être administrée, ou au moment de l'arrêt du traitement en cas de traitement continu (par ex. héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse) (voir rubrique 4.5).

Traitement par dabigatran éxilate et antagonistes de la vitamine K (AVK) :

Les patients doivent commencer à prendre des AVK 3 jours avant d'arrêter le dabigatran éxilate.

Le dabigatran éxilate pouvant avoir un impact sur le rapport international normalisé (INR), l'INR ne reflétera mieux l'effet de l'AVK qu'après l'arrêt du dabigatran éxilate pendant au moins 2 jours. En attendant, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

: Passage des AVK au dabigatran éxilate :

L'AVK doit être arrêté. Le dabigatran éxilate peut être administré dès que l'INR est < 2,0.

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé par voie orale.

Les gélules peuvent être prises avec ou sans nourriture. Les gélules doivent être avalées en entier avec un verre d'eau, afin de faciliter le passage dans l'estomac.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas ouvrir la gélule car cela peut augmenter le risque de saignement (voir section 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1
- Insuffisance rénale sévère (CrCL < 30 ml/min) chez les patients adultes
- DFGe < 50 ml/min/1,73 m² chez les patients pédiatriques
- Hémorragie active cliniquement significative
- Lésion ou affection, si elle est considérée comme un facteur de risque important d'hémorragie majeure. Il peut s'agir d'une ulcération gastro-intestinale en-cours ou récente, de la présence de néoplasmes malins à haut risque hémorragique, d'une lésion cérébrale ou spinale récente, d'une chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmique récente, d'une hémorragie intracrânienne récente, de varices œsophagiennes connues ou suspectées, de malformations artério-veineuses, d'anévrismes vasculaires ou d'anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de faible poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), les dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), les anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.). Il s'agit d'un changement de traitement anticoagulant (voir section 4.2), lorsque l'HNF est administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert ou lorsque l'HNF est administrée au cours d'une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire (voir section 4.5).
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants : kétoconazole systémique, ciclosporine, itraconazole, dronédarone et l'association fixe glécaprévir/pibrentasvir (voir section 4.5).
- Prothèses de valves cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (voir section 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque hémorragique

Le dabigatran éxilate doit être utilisé avec prudence en cas de risque accru de saignement ou d'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Des saignements peuvent survenir à n'importe quel endroit pendant le traitement. Une chute inexplicquée de

l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou de la pression artérielle doit conduire à la recherche d'un site de saignement.

L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques, mais pour les patients adultes en situation de saignement non contrôlé ou menaçant le pronostic vital, lorsqu'une inversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire, l'agent d'inversion spécifique idarucizumab est disponible. L'hémodialyse peut éliminer le dabigatran. Pour les patients adultes, le sang total frais ou le plasma frais congelé, la concentration de facteur de coagulation (activée ou non), le facteur VIIa recombinant ou les concentrés plaquettaires sont d'autres options possibles (voir également la section 4.9).

Dans les études cliniques, le dabigatran etexilate a été associé à des taux plus élevés d'hémorragies gastro-intestinales majeures. Un risque accru a été observé chez les personnes âgées (≥ 75 ans) pour le schéma posologique de 150 mg deux fois par jour. D'autres facteurs de risque (voir également le tableau 5) comprennent la comédication avec des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une oesophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-œsophagien.

Facteurs de risque

Le tableau 5 résume les facteurs susceptibles d'augmenter le risque hémorragique.

Tableau 5 : Facteurs susceptibles d'augmenter le risque hémorragique.

	Facteur de risque
Facteurs pharmacodynamiques et cinétiques	Âge ≥ 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<p><u>Majeur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale modérée chez les patients adultes (30- 50 ml/min CrCL) • Inhibiteurs puissants de la P-gp (voir sections 4.3 et 4.5) • Co-médication légère à modérée avec un inhibiteur de la P-gp (par exemple amiodarone, vérapamil, quinidine et ticagrelor ; voir section 4.5). <p><u>Mineur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Faible poids corporel (< 50 kg) chez les patients adultes
Interactions pharmacodynamiques (voir section 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS et autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que le clopidogrel • AINS • ISRS ou ISRSN • Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase
Maladies / procédures spéciales risques hémorragiques	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la coagulation congénitaux ou acquis • Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes • Biopsie récente, traumatisme majeur • Endocardite bactérienne • Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien

Des données limitées sont disponibles chez les patients adultes < 50 kg (voir section 5.2).

L'utilisation concomitante de dabigatran etexilate et d'inhibiteurs de la P-gp n'a pas été étudiée chez les

patients pédiatriques mais peut augmenter le risque de saignement (voir section 4.5).

Précautions et gestion du risque hémorragique

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

Évaluation des bénéfices et des risques

La présence de lésions, d'affections, d'interventions et/ou de traitements pharmacologiques (tels que les AINS, les antiplaquettaires, les ISRS et les ISRSN, voir section 4.5), qui augmentent de manière significative le risque d'hémorragie majeure, nécessite une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Le dabigatran etexilate ne doit être administré que si le bénéfice l'emporte sur les risques hémorragiques.

Des données cliniques limitées sont disponibles pour les patients pédiatriques présentant des facteurs de risque, notamment les patients atteints de méningite active, d'encéphalite et d'abcès intracrânien (voir section 5.1). Chez ces patients, le dabigatran etexilate ne doit être administré que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques hémorragiques.

Surveillance clinique étroite

Une surveillance étroite des signes de saignement ou d'anémie est recommandée tout au long de la période de traitement, en particulier si les facteurs de risque sont combinés (voir tableau 5 ci-dessus). Il convient d'être particulièrement prudent en cas d'administration concomitante de dabigatran etexilate avec du vérapamil, de l'amiodarone, de la quinidine ou de la clarithromycine (inhibiteurs de la P-gp) et en particulier en cas d'hémorragie, notamment chez les patients présentant une fonction rénale réduite (voir section 4.5). Une surveillance étroite des signes de saignement est recommandée chez les patients traités en même temps par des AINS (voir section 4.5).

Arrêt du dabigatran etexilate

Les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë doivent arrêter le dabigatran etexilate (voir également la section 4.3).

En cas d'hémorragie grave, le traitement doit être interrompu, la source de l'hémorragie doit être recherchée et l'utilisation de l'agent réversible spécifique (idarucizumab) peut être envisagée chez les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse peut éliminer le dabigatran.

Utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons

L'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être envisagée pour prévenir les hémorragies gastro-intestinales. Dans le cas des patients pédiatriques, les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de la pompe à protons doivent être suivies.

Paramètres de coagulation en laboratoire

Bien que ce médicament ne nécessite pas en général un suivi anticoagulant de routine, la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile pour détecter une exposition trop élevée au dabigatran en présence de facteurs de risques supplémentaires.

Le temps de thrombine dilué (TT), le temps de coagulation de l'écarine (ECT) et le temps de céphaline activé (TCA) peuvent fournir des informations utiles, mais les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la variabilité entre les tests (voir section 5.1). Le test du rapport international normalisé (INR) n'est pas fiable chez les patients sous dabigatran etexilate et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. Par conséquent, les tests INR ne doivent pas être effectués.

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

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

Test (valeur plancher)	Indication	
	Prévention primaire de la La MTEV en chirurgie orthopédique	SPAF et DVT/PE
TT [ng/mL]	> 67	> 200
ECT [x fois la limite supérieure de la normale]	Pas de données	> 3
TCA [x fois la limite supérieure de la normale]	> 1.3	> 2
INR	Ne doit pas être effectué	Ne doit pas être effectué

Utilisation de médicaments fibrinolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu

L'utilisation de médicaments fibrinolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu peut être envisagée si le patient présente un TT, un ECT ou un TCA ne dépassant pas la limite supérieure de la normale (LSN) selon la fourchette de référence locale.

Chirurgie et interventions

Les patients sous dabigatran etexilate subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives sont exposés à un risque accru de saignement. Par conséquent, les interventions chirurgicales peuvent nécessiter l'arrêt temporaire du dabigatran etexilate.

Les patients peuvent continuer à prendre le dabigatran etexilate pendant le traitement par cardiovertie. Il n'y a pas de données disponibles concernant le traitement par 110 mg deux fois par jour de dabigatran etexilate chez les patients subissant une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire (voir section 4.2).

La prudence est de mise lorsque le traitement est temporairement interrompu pour des interventions et qu'une surveillance des anticoagulants est justifiée. La clairance du dabigatran chez les patients souffrant d'insuffisance rénale peut être plus longue (voir section 5.2). Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans de tels cas, un test de coagulation (voir rubriques 4.4 et 5.1) peut aider à déterminer si l'hémostase est toujours altérée.

Chirurgie d'urgence ou procédures urgentes

Le dabigatran etexilate doit être temporairement arrêté. Lorsqu'une inversion rapide de l'effet anticoagulant est nécessaire, l'agent d'inversion spécifique (idarucizumab) du dabigatran est disponible pour les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse peut éliminer le dabigatran.

L'interruption du traitement par le dabigatran expose les patients au risque thrombotique de leur maladie sous-jacente. Le traitement par dabigatran etexilate peut être réinitié 24 heures après l'administration d'idarucizumab, si le patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Chirurgie/ interventions en urgence différée

Le dabigatran etexilate doit être temporairement interrompu. Une intervention chirurgicale doit être retardée si possible jusqu'à au moins 12 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut être retardée, le risque de saignement peut être accru. Ce risque de saignement doit être mis en balance avec l'urgence de

l'intervention.

Chirurgie programmée

Si possible, le dabigatran etexilate doit être arrêté au moins 24 heures avant les procédures invasives ou chirurgicales. Chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou lors d'une intervention chirurgicale majeure nécessitant une hémostase complète, il convient d'envisager l'arrêt du dabigatran etexilate 2- 4 jours avant l'intervention.

Le tableau 7 résume les règles d'interruption avant les procédures invasives ou chirurgicales pour les patients adultes.

Tableau 7 : Règles d'interruption avant les procédures invasives ou chirurgicales pour les patients adultes.

Fonction rénale (CrCL en ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	Le dabigatran etexilate doit être arrêté avant une intervention chirurgicale programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥ 80	~ 13	2 jours avant	24 heures avant
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 jours avant	1- 2 jours avant
≥ 30- < 50	~ 18	4 jours avant	2- 3 jours avant (> 48 heures)

Les règles d'interruption avant les procédures invasives ou chirurgicales pour les patients pédiatriques sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Règles d'interruption avant les procédures invasives ou chirurgicales pour les patients pédiatriques.

Fonction rénale (DFGe en ml/min/1,73m ²)	Arrêter le dabigatran avant une intervention chirurgicale programmée
> 80	24 heures avant
50- 80	2 jours avant
< 50	Ces patients n'ont pas été étudiés (voir section 4.3).

Anesthésie rachidienne/anesthésie péridurale/ponction lombaire

Des procédures telles que l'anesthésie spinale peuvent nécessiter une fonction hémostatique complète.

Le risque d'hématome spinal ou épidural peut être augmenté en cas de ponctions traumatiques ou répétées et par l'utilisation prolongée de cathéters épiduraux. Après le retrait d'un cathéter, il convient de respecter un intervalle d'au moins

2 heures doivent s'écouler avant l'administration de la première dose de dabigatran etexilate. Ces patients nécessitent une observation fréquente des signes et symptômes neurologiques d'un hématome spinal ou épidural.

Phase postopératoire

Le traitement par dabigatran etexilate doit être repris ou commencé après la procédure invasive ou l'intervention chirurgicale dès que possible, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie.

Les patients présentant un risque de saignement ou de surexposition, notamment les patients dont la fonction rénale est réduite (voir également le tableau 5), doivent être traités avec prudence (voir les sections 4.4 et 5.1).

Patients présentant un risque élevé de mortalité chirurgicale et des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques

Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du dabigatran etexilate sont limitées chez ces patients, qui doivent donc être traités avec prudence.

Chirurgie de la fracture de la hanche

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du dabigatran etexilate chez les patients subissant une intervention chirurgicale pour une fracture de la hanche. Le traitement n'est donc pas recommandé.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant des taux élevés d'enzymes hépatiques > 2 ULN ont été exclus des principales études. Aucune expérience de traitement n'étant disponible pour cette sous-population de patients, l'utilisation du dabigatran etexilate n'est pas recommandée dans cette population. L'insuffisance hépatique ou les maladies hépatiques susceptibles d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir section 4.3).

Interaction avec les inducteurs de la P-gp

L'administration concomitante d'inducteurs de la P-gp devrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran et doit être évitée (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), y compris le dabigatran etexilate, ne sont pas recommandés pour les patients ayant des antécédents de thrombose et chez qui un syndrome antiphospholipide a été diagnostiqué. En particulier chez les patients triplement positifs (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipine et les anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux accrus de d'événements thrombotiques récurrents par rapport au traitement par antagonistes de la vitamine K.

Infarctus du myocarde (IM)

Dans l'étude de phase III RE-LY (SPAF, voir section 5.1), le taux global d'infarctus du myocarde était de 0,82, 0,81 et 1,5 %.

0,64 % / an pour le dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour, le dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour et la warfarine, respectivement, soit une augmentation du risque relatif pour le dabigatran de 29 % et 27 % par rapport à la warfarine. Indépendamment du traitement, le risque absolu d'infarctus le plus élevé a été observé dans les sous-groupes suivants, avec un risque relatif similaire : patients ayant déjà subi un infarctus, patients ≥ 65 ans souffrant soit de diabète, soit de coronaropathie, patients ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche < 40 %, et patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré. En outre, un risque plus élevé d'infarctus a été observé chez les patients prenant simultanément de l'AAS et du clopidogrel ou du clopidogrel seul.

Dans les trois études de phase III contrôlées et actives sur la TVP et l'EP, un taux plus élevé d'IM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate que chez ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % contre 0,2 % dans les études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; et 0,8 % contre 0,1 % dans l'étude à long terme RE-MEDY. L'augmentation était statistiquement significative dans cette étude (p=0,022).

Dans l'étude RE-SONATE, qui comparait le dabigatran etexilate au placebo, le taux d'infarctus était de 0,1 % pour les patients ayant reçu le dabigatran etexilate et de 0,2 % pour les patients ayant reçu le placebo.

Patients cancéreux actifs (DVT/PE, TEV pédiatrique)

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies pour les patients atteints de TVP ou d'EP et souffrant d'un cancer actif. Il existe des données limitées sur l'efficacité et la sécurité pour les patients pédiatriques atteints

d'un cancer actif.

Population pédiatrique

Pour certains patients pédiatriques très spécifiques, par exemple les patients souffrant d'une maladie de l'intestin grêle où l'absorption peut être affectée, l'utilisation d'un anticoagulant administré par voie parentérale doit être envisagée.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions avec les transporteurs

Le dabigatran etexilate est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (voir tableau 9) devrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran.

Sauf indication contraire, une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie) est nécessaire lorsque le dabigatran est administré en association avec des inhibiteurs puissants de la P-gp. Des réductions de dose peuvent être nécessaires en cas d'association avec certains inhibiteurs de la P-gp (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1).

Tableau 9 : Interactions entre les transporteurs.

<u>Inhibiteurs de la P-gp</u>	
<i>Utilisation concomitante contre-indiquée (voir section 4.3)</i>	
Kétoconazole	Le kétoconazole a augmenté les valeurs de l' $ASC_{0-\infty}$ et de la C_{max} du dabigatran total de 2,38 fois et de 1,5 fois celles de l' $ASC_{0-\infty}$. 2,35 fois, respectivement, après une dose orale unique de 400 mg, et de 2,53 fois et de 2,50 fois, respectivement, après une dose orale unique de 400 mg. 2,49 fois, respectivement, après une administration orale multiple de 400 mg de kétoconazole une fois par jour.
Dronédarone	Lorsque le dabigatran etexilate et la dronédarone ont été administrés en même temps, la dose totale de dabigatran etexilate et de dronédarone a été réduite de moitié. Les valeurs de l' $AUC_{0-\infty}$ et de la C_{max} du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4 fois et 2,3 fois, respectivement, après l'administration de doses multiples de 400 mg de dronédarone bid, et d'environ 2,1 fois et 1,9 fois, respectivement, après l'administration d'une dose unique de 400 mg.
Itraconazole, cyclosporine	Sur la base des résultats <i>in vitro</i> , on peut s'attendre à un effet similaire à celui du kétoconazole.
Glecaprevir / pibrentasvir	L'utilisation concomitante du dabigatran etexilate et de la combinaison à dose fixe du Il a été démontré que les inhibiteurs de la P-gp glecaprevir/pibrentasvir augmentent l'exposition au dabigatran et peuvent accroître le risque de saignement.
<i>L'utilisation concomitante n'est pas recommandée</i>	
Tacrolimus	Le tacrolimus s'est avéré <i>in vitro</i> avoir un niveau similaire d'effet inhibiteur sur les récepteurs P-gp que celle observée avec l'itraconazole et la ciclosporine. Le dabigatran etexilate n'a pas fait l'objet d'études cliniques en association avec le tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées avec le un autre substrat de la P-gp (évérolimus) suggèrent que l'inhibition de la P-gp par le tacrolimus est plus faible que celle observée avec des inhibiteurs puissants de la P-gp.
<i>Précautions à prendre en cas d'utilisation concomitante (voir sections 4.2 et 4.4)</i>	

Verapamil	<p>Lorsque le dabigatran etexilate (150 mg) a été administré en même temps que le vérapamil par voie orale, le taux de C_{max} et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'ampleur de ce changement varie en fonction du moment de l'administration et de la formulation du vérapamil (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>L'augmentation la plus importante de l'exposition au dabigatran a été observée avec la première dose d'une formulation à libération immédiate de vérapamil administrée une heure avant la prise de dabigatran etexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 2,8 fois et de l'AUC d'environ 1,5 fois).</p> <p>2,5 fois). L'effet a progressivement diminué avec l'administration d'une formulation à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 1,9 fois et de l'AUC d'environ 1,5 fois).</p>
Amiodarone	<p>Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en même temps qu'une dose orale unique de 600 mg d'amiodarone, l'étendue et la vitesse d'absorption de l'amiodarone et de son métabolite actif, la DEA, sont restées essentiellement inchangées. L'ASC et la C_{max} du dabigatran ont été augmentées d'environ 1,6 fois et 1,5 fois, respectivement. Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, le risque d'interaction peut exister pendant des semaines après l'arrêt de l'amiodarone (voir sections 4.2 et 4.4).</p>
Quinidine	<p>La quinidine a été administrée à raison de 200 mg toutes les 2nd heures jusqu'à une dose totale de 1 000 mg. Le dabigatran etexilate a été administré deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, le jour 3rd avec ou sans quinidine. L'$AUC\tau_{ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran ont été multipliées en moyenne par 1,53 et 1,56, respectivement, en cas d'administration concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
Clarithromycine	<p>Lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que le dabigatran etexilate chez des volontaires sains, augmentation de l'aire sous la courbe d'environ 1,19 fois et de l'aire sous la courbe d'environ 2,5 fois. On a observé une augmentation de la C_{max} d'environ 1,15 fois.</p>
Ticagrelor	<p>Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran etexilate a été administrée en même temps qu'une dose de 75 mg de dabigatran etexilate.</p> <p>Après l'administration simultanée d'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor, l'ASC et la C_{max} du dabigatran ont été multipliées par 1,73 et 1,95, respectivement.</p> <p>Après l'administration de doses multiples de 90 mg de ticagrelor deux fois par jour, l'exposition au dabigatran est multipliée par 1,56 et 1,46 pour la C_{max} et l'ASC, respectivement.</p> <p>L'administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor et de 110 mg de dabigatran etexilate (à l'état d'équilibre) a augmenté l'$AUC\tau_{ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran de 1,49 fois et 1,65 fois, respectivement, par rapport au dabigatran etexilate administré par voie intraveineuse.</p> <p>seul. Lorsqu'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor a été administrée 2 heures après 110 mg d'etexilate de dabigatran (à l'état d'équilibre), l'augmentation de l'$AUC\tau_{ss}$ et de la $C_{max,ss}$ du dabigatran a été réduite à 1,27 fois et 1,23 fois, respectivement, par rapport à l'etexilate de dabigatran administré seul. Cette prise échelonnée est l'administration recommandée pour commencer le ticagrelor avec une dose de charge.</p> <p>L'administration concomitante de 90 mg de ticagrelor b.i.d. (dose d'entretien) et de 110 mg de dabigatran etexilate ont augmenté l'$AUC\tau_{ss}$ et la $C_{max,ss}$ ajustées du dabigatran.</p> <p>1,26 fois et 1,29 fois, respectivement, par rapport au dabigatran etexilate administré par voie intraveineuse.</p> <p>seul.</p>

Posaconazole	Le posaconazole inhibe également la P-gp dans une certaine mesure, mais n'a pas fait l'objet d'études cliniques. La prudence est de mise lorsque le dabigatran etexilate est administré en même temps que le posaconazole.
<u>Inducteurs de la P-gp</u>	
<i>L'utilisation concomitante doit être évitée.</i>	
par exemple la rifampicine, Millepertuis (Hypericum perforatum), carbamazépine ou phénytoïne	L'administration concomitante devrait entraîner une diminution de la dose de dabigatran concentrations. Prédosage de la rifampicine, inducteur de la sonde, à raison de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours, le pic total de dabigatran et l'exposition totale ont diminué de 65,5 % et 67 %, respectivement. L'effet inducteur s'est atténué, de sorte que l'exposition au dabigatran était proche de la référence au 7e jour après l'arrêt du traitement par la rifampicine. Aucune augmentation supplémentaire de la biodisponibilité n'a été observée après 7 jours supplémentaires.
<u>Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir</u>	
<i>L'utilisation concomitante n'est pas recommandée</i>	
par exemple, le ritonavir et ses combinaisons avec d'autres inhibiteurs de	Ils affectent la P-gp (soit en tant qu'inhibiteur, soit en tant qu'inducteur). Ils n'ont pas été étudiés et ne sont donc pas recommandés pour un traitement concomitant avec le dabigatran etexilate.
<u>Substrat de la P-gp</u>	
Digoxine	Dans une étude menée auprès de 24 sujets sains, aucune modification de l'exposition à la digoxine et aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition au dabigatran n'ont été observées lorsque l'etexilate de dabigatran était administré en même temps que la digoxine.

Médicaments anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

Il n'y a pas d'expérience ou seulement une expérience limitée avec les traitements suivants qui peuvent augmenter le risque de saignement lorsqu'ils sont utilisés en même temps que le dabigatran etexilate : les anticoagulants tels que l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de faible poids moléculaire (HBPM), et les dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), les médicaments thrombolytiques, et les antagonistes de la vitamine K, le rivaroxaban ou d'autres anticoagulants oraux (voir section 4.3), et les médicaments antiagrégants plaquettaires tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la ticlopidine, le prasugrel, le ticagrelor, le dextran et la sulfapyrazone (voir section 4.4).

Les données recueillies dans l'étude de phase III RE-LY (voir section 5.1) ont permis d'observer que l'utilisation concomitante d'autres anticoagulants oraux ou parentéraux augmente d'environ 2,5 fois les taux d'hémorragies majeures avec le dabigatran etexilate et la warfarine, principalement dans les situations de passage d'un anticoagulant à l'autre (voir section 4.3). En outre, l'utilisation concomitante d'antiplaquettaires, d'AAS ou de clopidogrel a approximativement doublé les taux d'hémorragies majeures avec le dabigatran etexilate et la warfarine (voir section 4.4).

L'HNF peut être administrée aux doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central ou pendant une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire (voir section 4.3).

Tableau 10 : Interactions avec les médicaments anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.

AINS	Il a été démontré que les AINS administrés pour une analgésie de courte durée n'étaient pas associés à des effets indésirables. ont augmenté le risque de saignement lorsqu'ils sont administrés en association avec le dabigatran etexilate. Lors de l'utilisation chronique dans l'étude RE-LY, les AINS ont augmenté le risque de saignement d'environ 50 % à la fois avec le dabigatran etexilate et la warfarine.
Clopidogrel	Chez de jeunes volontaires masculins en bonne santé, l'administration concomitante de dabigatran L'association du dabigatran etexilate et du clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire par rapport au clopidogrel en monothérapie. En outre, l' $AUC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran et les mesures de la coagulation pour l'effet du dabigatran ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire comme mesure de l'effet du clopidogrel sont restées essentiellement inchangées par rapport au traitement combiné et aux monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran ont augmenté d'environ 30- 40 % (voir section 4.4).
ASA	L'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour peut augmenter le risque d'infection par le dabigatran. Le risque de saignement est passé de 12 % à 18 % et 24 % avec 81 mg et 325 mg d'AAS, respectivement (voir section 4.4).

HBPM	<p>L'utilisation concomitante d'HBPM, telles que l'énoxaparine et le dabigatran etexilate, n'a pas été prouvée.</p> <p>a fait l'objet d'une étude spécifique. Après être passé d'un traitement de 3 jours à un traitement unique quotidien de 40 mg d'énoxaparine s.c., 24 heures après la dernière dose d'énoxaparine, l'exposition au dabigatran était légèrement inférieure à celle observée après l'administration de dabigatran etexilate (dose unique de 220 mg) seul. Une activité anti-Fxa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran etexilate avec un prétraitement à l'énoxaparine qu'après l'administration de dabigatran etexilate avec un prétraitement à l'énoxaparine.</p> <p>traitement par le dabigatran etexilate seul. On considère que cela est dû à l'effet de report du traitement par l'énoxaparine et que cela n'est pas cliniquement pertinent. D'autres tests anticoagulants liés au dabigatran n'ont pas été modifiés de manière significative par le prétraitement à l'énoxaparine.</p>
------	--

Autres interactions

Tableau 11 : Autres interactions.

<u>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN)</u>	
ISRS, ISRSN	Les ISRS et les ISRSN ont augmenté le risque de saignement dans l'étude RE-LY dans
<u>Substances influençant le pH gastrique</u>	
Pantoprazole	Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en même temps que le pantoprazole, une diminution de l'ASC du dabigatran d'environ 30 % a été observée. Le pantoprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été administrés en même temps que le dabigatran etexilate dans des études cliniques, et le traitement concomitant par IPP n'a pas semblé réduire l'efficacité du dabigatran etexilate.
Ranitidine	L'administration de ranitidine en même temps que le dabigatran etexilate n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur le degré d'absorption du dabigatran.

Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran

Le dabigatran etexilate et le dabigatran ne sont pas métabolisés par le système du cytochrome P450 et n'ont pas d'effets secondaires.

des effets *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P450 humain. Par conséquent, on ne s'attend pas à des interactions médicamenteuses avec le dabigatran.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que sur des adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse pendant le traitement par dabigatran etexilate.

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation du dabigatran etexilate chez les femmes enceintes sont limitées. Des études sur les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir section 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. Le dabigatran etexilate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

L'allaitement

Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet du dabigatran sur les nourrissons pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par dabigatran etexilate.

Fertilité

Aucune donnée humaine n'est disponible.

Dans les études animales, un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation de la perte pré-implantatoire à 70 mg/kg (ce qui représente un niveau d'exposition plasmatique 5 fois plus élevé que chez les patients). Aucun autre effet sur la fertilité féminine n'a été observé. Il n'y a pas eu d'influence sur la fertilité masculine. À des doses toxiques pour les mères (représentant un niveau d'exposition plasmatique 5 à 10 fois supérieur à celui des patients), une diminution du poids corporel du fœtus et de la viabilité embryofœtale ainsi qu'une augmentation des variations fœtales ont été observées chez les rats et les lapins. Dans l'étude pré- et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois supérieur à celui observé chez les patients).

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

Le dabigatran etexilate n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le dabigatran etexilate a été évalué dans des études cliniques chez environ 64 000 patients ; En 2005, environ 35 000 patients ont été traités avec du dabigatran etexilate.

Au total, environ 9 % des patients traités pour une chirurgie élective de la hanche ou du genou (traitement à court terme jusqu'à 42 jours), 22 % des patients atteints de fibrillation auriculaire traités pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques (traitement à long terme jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables.

Les événements les plus fréquemment rapportés sont des saignements survenus chez environ 14 % des patients traités à court terme pour une arthroplastie élective de la hanche ou du genou, chez 16,6 % des patients atteints de fibrillation auriculaire traités à long terme pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques, et chez 14,4 % des patients adultes traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients de l'étude de prévention de la TVP/de l'EP RE-MEDY (patients adultes) et chez 10,5 % des patients de l'étude de prévention de la TVP/de l'EP RE-SONATE (patients adultes).

Étant donné que les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et que les événements hémorragiques sont répartis sur plusieurs classes de systèmes d'organes (SOC), une description sommaire des hémorragies majeures et de toutes les hémorragies est ventilée par indication et fournie dans les tableaux 13- 17 ci-dessous.

Bien que peu fréquents dans les études cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, quelle que soit leur localisation, entraîner des conséquences invalidantes, menaçant le pronostic vital, voire fatales.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 12 présente les effets indésirables identifiés à partir des études et des données de pharmacovigilance dans les indications prévention primaire de la TEV après arthroplastie de la hanche ou

du genou, prévention de l'accident vasculaire cérébral thromboembolique et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, traitement de la TVP/EP et prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par classe de système-organe (SOC) et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), non connu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 12 : Effets indésirables.

SOC / Durée préférée.	Fréquence		
	MTEV primaire la prévention après une arthroplastie de la hanche ou du genou	Accident vasculaire cérébral et maladie systémique la prévention des embolies chez les patients atteints de fibrillation auriculaire	DVT/PE traitement et prévention de la TVP/de l'EP
Troubles du système sanguin et lymphatique			
Anémie	Peu courant	Communs	Peu courant
Diminution de l'hémoglobine	Communs	Peu courant	Non connu
Thrombocytopénie	Rare	Peu courant	Rare
Diminution de l'hématocrite	Peu courant	Rare	Non connu
Neutropénie	Non connu	Non connu	Non connu
Agranulocytose	Non connu	Non connu	Non connu
Trouble du système immunitaire			
Hypersensibilité aux	Peu courant	Peu courant	Peu courant
Éruption	Rare	Peu courant	Peu courant
Prurit	Rare	Peu courant	Peu courant
Réaction anaphylactique	Rare	Rare	Rare
Œdème de Quincke	Rare	Rare	Rare
Urticaire	Rare	Rare	Rare
Bronchospasme	Non connu	Non connu	Non connu
Troubles du système nerveux			
Hémorragie intracrânienne	Rare	Peu courant	Rare
Troubles vasculaires			
Hématome	Peu courant	Peu courant	Peu courant
Hémorragie	Rare	Peu courant	Peu courant
Hémorragie de la plaie	Peu courant	-	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Epistaxis	Peu courant	Communs	Communs
Hémoptysie	Rare	Peu courant	Peu courant
Troubles gastro-intestinaux			
Gastro-intestinal hémorragie	Peu courant	Communs	Communs
Douleur abdominale	Rare	Communs	Peu courant
Diarrhée	Peu courant	Communs	Peu courant
Dyspepsie	Rare	Communs	Communs
Nausées	Peu courant	Communs	Peu courant
Hémorragie rectale	Peu courant	Peu courant	Communs
Hémorragie hémorroïdaire	Peu courant	Peu courant	Peu courant
Ulcère gastro-intestinal, y compris l'ulcère de l'œsophage	Rare	Peu courant	Peu courant
Gastro-œsophagite	Rare	Peu courant	Peu courant
Reflux gastro-œsophagien maladie	Rare	Peu courant	Peu courant
Vomissements	Peu courant	Peu courant	Peu courant
Dysphagie	Rare	Peu courant	Rare
Troubles hépatobiliaires			
Fonction hépatique anormale/ Test de la fonction hépatique anormal	Communs	Peu courant	Peu courant

Alanine aminotransférase accrue	Peu courant	Peu courant	Uncrommon
Aspartate aminotransférase accrue	Peu courant	Peu courant	Peu courant
Augmentation des enzymes	Peu courant	Rare	Peu courant
Hyperbilirubinémie	Peu courant	Rare	Non connu
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			
Hémorragie cutanée	Peu courant	Communs	Communs
Alopécie	Non connu	Non connu	Non connu
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Hémarthrose	Peu courant	Rare	Peu courant
Troubles rénaux et urinaires			
Génito-urologique	Peu courant	Communs	Communs
hémorragie, y compris hématurie			
Troubles généraux et conditions du site de l'administration			
Hémorragie au point d'injection	Rare	Rare	Rare
Hémorragie au niveau du cathéter	Rare	Rare	Rare
Écoulement sanguin	Rare	-	
Blessures, empoisonnements et complications procédurales			
Hémorragie traumatique	Peu courant	Rare	Peu courant
Hémorragie au niveau de l'incision	Rare	Rare	Rare
Hématome post-procédural	Peu courant	-	-
Post-procédure hémorragie	Peu courant	-	
Anémie postopératoire	Rare	-	-
Décharge post-procédurale	Peu courant	-	-
Sécrétion de la plaie	Peu courant	-	-
Procédures chirurgicales et médicales			
Drainage de la plaie	Rare	-	-
Drainage post-procédural	Rare	-	.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions hémorragiques

En raison de son mode d'action pharmacologique, l'utilisation du dabigatran etexilate peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou manifeste de tout tissu ou organe. Les signes, les symptômes et la gravité (y compris l'issue fatale) varient en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Dans les études cliniques, les saignements des muqueuses (par exemple gastro-intestinales, génito-urinaires) ont été observés plus fréquemment au cours d'un traitement à long terme par le dabigatran etexilate qu'au cours d'un traitement par AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire de l'hémoglobine et de l'hématocrite sont utiles pour détecter les saignements occultes. Le risque d'hémorragie peut être accru dans certains groupes de patients, par exemple les patients présentant une insuffisance rénale modérée et/ou recevant un traitement concomitant affectant l'hémostase ou des inhibiteurs puissants de la P-gp (voir section 4.4 Risque hémorragique). Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, des vertiges, des céphalées ou un gonflement inexplicé, une dyspnée et un choc inexplicé.

Des complications hémorragiques connues, telles que le syndrome des loges et l'insuffisance rénale aiguë due à l'hypoperfusion et à la néphropathie liée aux anticoagulants chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants, ont été rapportées pour le dabigatran etexilate. Par conséquent, la possibilité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de l'état de tout patient anticoagulé. Pour les patients adultes, un agent d'inversion spécifique du dabigatran, l'idarucizumab, est disponible en cas d'hémorragie incontrôlable (voir section 4.9).

Prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique

Le tableau 13 montre le nombre (%) de patients ayant subi l'effet indésirable saignement pendant la période de traitement dans la prévention de la TEV dans les deux études cliniques pivotales, en fonction de la dose.

Tableau 13 : Nombre (%) de patients ayant présenté l'effet indésirable "saignement".

	Dabigatran etexilate 150 mg une fois par jour	Dabigatran etexilate 220 mg une fois par jour	Enoxaparine N (%)
Traité	1 866 (100.0)	1 825 (100.0)	1 848 (100.0)
Hémorragie majeure	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Tout saignement	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque

Le tableau 14 montre les événements hémorragiques répartis en saignements majeurs et en saignements quelconques dans l'étude pivot testant la prévention des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques et des embolies systémiques chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire.

Tableau 14 : Événements hémorragiques dans une étude testant la prévention des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
Hémorragie majeure	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Hémorragie intracrânienne	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Hémorragie gastro-	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Hémorragie fatale	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Saignement mineur	1 566 (13.16 %)	1 787 (14.85 %)	1 931 (16.37 %)
Tout saignement	1 759 (14.78 %)	1 997 (16.60 %)	2 169 (18.39 %)

Les sujets randomisés pour recevoir 110 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour ou 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement plus faible de saignements mettant en jeu le pronostic vital et d'hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine [$p < 0,05$]. Les deux dosages de dabigatran etexilate présentaient également un taux de saignement total plus faible et statistiquement significatif. Les sujets randomisés pour recevoir 110 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour présentaient un risque significativement plus faible de saignements majeurs par rapport à la warfarine (rapport de risque de 0,81 [$p=0,0027$]). Les sujets randomisés pour recevoir 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour présentaient un risque significativement plus élevé de saignements gastro-intestinaux majeurs par rapport à la warfarine (rapport de risque de 1,48 [$p=0,0005$]). Cet effet a été observé principalement chez les patients ≥ 75 ans. Le bénéfice clinique du dabigatran en termes de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques et de diminution du risque d'HIC par rapport à la warfarine est préservé dans les sous-groupes individuels, par exemple en cas d'insuffisance rénale, d'âge, d'utilisation concomitante de médicaments tels que des antiplaquettaires ou des inhibiteurs de la P-gp. Si certains sous-groupes de patients présentent un risque accru d'hémorragie majeure lorsqu'ils sont traités par un anticoagulant, l'excès de risque hémorragique du dabigatran est dû aux hémorragies gastro-intestinales, généralement observées au cours des 3- 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement par le dabigatran etexilate.

Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez les adultes (traitement de la TVP/ EP)

Le tableau 15 présente les événements hémorragiques survenus dans les études pivots groupées RE-COVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la TVP et de l'EP. Dans les études regroupées, les critères

primaires de sécurité, à savoir les saignements majeurs, les saignements majeurs ou cliniquement pertinents et tous les saignements, étaient significativement inférieurs à ceux de la warfarine à un niveau alpha nominal de 5 %.

Tableau 15 : Événements hémorragiques dans les études RE-COVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la TVP et de l'EP.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois quotidien	Warfarine	Rapport de risque par rapport à la warfarine (intervalle de confiance à 95 %)
Patients inclus dans l'étude de sécurité	2 456	2 462	
Événements hémorragiques	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Intracrânienne Saignement	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)
Hémorragie gastro- Danger de mort saigner	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)
	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Hémorragie majeure événements/saignements cliniquement pertinents	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Tout saignement	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Toute hémorragie	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Les événements hémorragiques pour les deux traitements sont comptés à partir de la première prise de dabigatran etexilate ou de warfarine après l'arrêt du traitement parentéral (période de traitement oral uniquement). Cela inclut tous les événements hémorragiques survenus pendant le traitement par dabigatran etexilate. Tous les événements hémorragiques survenus pendant le traitement par la warfarine sont inclus, à l'exception de ceux survenus pendant la période de chevauchement entre la warfarine et le traitement parentéral.

Le tableau 16 présente les événements hémorragiques survenus dans l'étude pivot RE-MEDY testant la prévention de la TVP et de l'EP. Certains événements hémorragiques (MBEs/CRBEs ; toute hémorragie) étaient significativement plus faibles à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant le dabigatran etexilate par rapport à ceux recevant la warfarine.

Tableau 16 : Événements hémorragiques dans l'étude RE-MEDY testant la prévention de la TVP et de l'EP.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine	Rapport de risque vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	1 430	1 426	
Événements hémorragiques	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Hémorragie intracrânienne	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Non calculable*
Hémorragie gastro- intestinale majeure	4 (0.3%)	8 (0.5%)	Non calculable*
Mise en danger de la vie du patient	1 (0.1 %)	3 (0.2 %))	Non calculable*
Hémorragie majeure /saignements cliniquement	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 (0.41, 0.72)
Tout saignement	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)

Saignements gastro-intestinaux	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)
--------------------------------	-----------	-----------	-------------------

*RH non estimable car il n'y a pas d'événement dans l'une ou l'autre des cohortes/traitement

Le tableau 17 présente les événements hémorragiques survenus dans l'étude pivot RE-SONATE testant la prévention de la TVP et de l'EP. Le taux de la combinaison d'EMBC/EBCR et le taux de tout saignement étaient significativement inférieurs à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant le placebo par rapport à ceux recevant le dabigatran etexilate.

Tableau 17 : Événements hémorragiques dans l'étude RE-SONATE testant la prévention de la TVP et de l'EP.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo	Rapport de risque vs placebo (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	684	659	
Événements hémorragiques majeurs	2 (0.3 %)	0	Non calculable*
Hémorragie intracrânienne	0	0	Non calculable*
Hémorragie gastro-intestinale majeure	2 (0.3%)	0	Non calculable*
Mise en danger de la vie d'autrui	0	0	Non calculable*
Hémorragie majeure saignements événementiels/cliniques pertinents	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Tout saignement	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Saignements gastro-intestinaux	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

*RH non estimable car il n'y a pas d'événement dans l'un ou l'autre traitement

Agranulocytose et neutropénie

L'agranulocytose et la neutropénie ont été signalées très rarement au cours de l'utilisation du dabigatran etexilate après l'autorisation de mise sur le marché. Étant donné que les effets indésirables sont signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible de déterminer leur fréquence de manière fiable. Le taux de notification a été estimé à 7 événements pour 1 million de patients-années pour l'agranulocytose et à 5 événements pour 1 million de patients-années pour la neutropénie.

Population pédiatrique

La sécurité du dabigatran etexilate dans le traitement de la TEV et la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques a été étudiée dans deux études de phase III (DIVERSITY et 1160.108). Au total, 328 patients pédiatriques ont été traités par dabigatran etexilate. Les patients ont reçu des doses adaptées à leur âge et à leur poids d'une formulation de dabigatran etexilate adaptée à leur âge.

Globalement, le profil de sécurité chez les enfants devrait être le même que chez les adultes.

Au total, 26% des patients pédiatriques traités par dabigatran etexilate pour une TEV et pour la prévention d'une TEV récurrente ont présenté des effets indésirables.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 18 présente les effets indésirables identifiés dans les études portant sur le traitement de la TEV et de l'hypertension artérielle.

la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques. Ils sont classés selon les rubriques Système Organe

Classe (SOC) et fréquence selon la convention suivante : très commun ($\geq 1/10$), commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu commun ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 18 : Effets indésirables.

	Fréquence
SOC / Durée préférée.	Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques
Troubles du système sanguin et lymphatique	
Anémie	Communs
Diminution de l'hémoglobine	Peu courant
Thrombocytopénie	Communs
Diminution de l'hématocrite	Peu courant
Neutropénie	Peu courant
Agranulocytose	Non connu
Trouble du système immunitaire	
Hypersensibilité aux médicaments	Peu courant
Éruption	Communs
Prurit	Peu courant
Réaction anaphylactique	Non connu
Œdème de Quincke	Non connu
Urticaire	Communs
Bronchospasme	Non connu
Troubles du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Peu courant
Troubles vasculaires	
Hématome	Communs
Hémorragie	Non connu
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Epistaxis	Communs
Hémoptysie	Peu courant
Troubles gastro-intestinaux	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu courant
Douleur abdominale	Peu courant
Diarrhée	Communs
Dyspepsie	Communs
Nausées	Communs
Hémorragie rectale	Peu courant
Hémorragie hémorroïdaire	Non connu
Ulcère gastro-intestinal, y compris ulcère de l'œsophage	Non connu
Gastro-œsophagite	Peu courant
Reflux gastro-œsophagien	Communs
Vomissements	Communs
Dysphagie	Peu courant
Troubles hépatobiliaires	
Fonction hépatique anormale/ Foie fonction Test anormal	Non connu
Augmentation de l'alanine	Peu courant
Augmentation de l'aspartate	Peu courant

Augmentation des enzymes hépatiques	Communs
Hyperbilirubinémie	Peu courant
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie cutanée	Peu courant
Alopécie	Communs
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Hémarthrose	Non connu
Troubles rénaux et urinaires	
Hémorragie génito-urologique, y compris l'hématurie	Peu courant
Troubles généraux et conditions du site de l'administration	
Hémorragie au point d'injection	Non connu
Hémorragie au niveau du cathéter	Non connu
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	
Hémorragie traumatique	Peu courant
Hémorragie au niveau de l'incision	Non connu

Réactions hémorragiques

Dans les deux études de phase III portant sur le traitement de la TEV et la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques, 7 patients au total (2,1 %) ont présenté un événement hémorragique majeur, 5 patients (1,5 %) un événement hémorragique non majeur cliniquement pertinent et 75 patients (22,9 %) un événement hémorragique mineur. La fréquence des événements hémorragiques était globalement plus élevée dans le groupe d'âge le plus élevé (12 à < 18 ans : 28,6%) que dans les groupes d'âge plus jeunes (naissance à < 2 ans : 23,3% ; 2 à < 12 ans : 16,2%). Les hémorragies majeures ou graves, quelle que soit leur localisation, peuvent avoir des conséquences invalidantes, menaçant le pronostic vital, voire fatales.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9 Surdosage

Des doses de dabigatran etexilate supérieures à celles recommandées exposent le patient à un risque accru de saignement.

En cas de suspicion de surdosage, des tests de coagulation peuvent aider à déterminer le risque de saignement (voir sections 4.4 et 5.1). Un test quantitatif calibré du TT ou des mesures répétitives du TT permettent de prédire le moment où certains niveaux de dabigatran seront atteints (voir section 5.1), également dans le cas où des mesures supplémentaires, par exemple une dialyse, ont été mises en place.

Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'interruption du traitement par dabigatran etexilate. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse adéquate doit être maintenue. Le dabigatran étant faiblement lié aux protéines, il peut être dialysé ; l'expérience clinique est limitée pour démontrer l'utilité de cette approche dans les études cliniques (voir section 5.2).

Prise en charge des complications hémorragiques

En cas de complications hémorragiques, le traitement par dabigatran etexilate doit être interrompu et la source du saignement doit être recherchée. En fonction de la situation clinique, un traitement de soutien approprié, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin, doit être entrepris à la discrétion du prescripteur. Pour les patients adultes dans les situations où une inversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire, l'agent d'inversion spécifique (idarucizumab) antagonisant l'effet pharmacodynamique du dabigatran est disponible. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été

établies chez les patients pédiatriques (voir section 4.4).

Les concentrés de facteur de coagulation (activés ou non) ou le facteur VIIa recombinant peuvent être pris en compte. Certaines données expérimentales confirment le rôle de ces médicaments dans l'inversion de l'effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilité en clinique et sur le risque possible de thromboembolie rebond sont très limitées. Les tests de coagulation peuvent devenir peu fiables après l'administration de concentrés de facteurs de coagulation suggérés. Il convient d'être prudent lors de l'interprétation de ces tests. L'administration de concentrés plaquettaires doit également être envisagée en cas de thrombocytopénie ou d'utilisation de médicaments antiplaquettaires à longue durée d'action. Tout traitement symptomatique doit être administré selon l'appréciation du médecin.

En fonction des disponibilités locales, la consultation d'un expert en coagulation doit être envisagée en cas de saignements importants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

B01AE07. Mécanisme d'action

Le dabigatran etexilate est un promédicament de petite molécule qui ne présente aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par l'estérase dans le plasma et le foie. Le dabigatran est un puissant inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine et constitue le principal principe actif dans le plasma. Comme la thrombine (sérine protéase) permet la conversion du fibrinogène en fibrine au cours de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche le développement d'un thrombus. Le dabigatran inhibe la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Effets pharmacodynamiques

Des études animales *in vivo* et *ex vivo* ont démontré l'efficacité antithrombotique et l'activité anticoagulante du dabigatran après administration intraveineuse et du dabigatran etexilate après administration orale dans divers modèles animaux de thrombose.

Il existe une corrélation claire entre la concentration plasmatique de dabigatran et le degré d'effet anticoagulant d'après les études de phase II. Le dabigatran prolonge le temps de thrombine (TT), le TCE et le TCA.

Le test quantitatif calibré de TT dilué (TT) fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran qui peut être comparée aux concentrations plasmatiques de dabigatran attendues. Lorsque le test TT calibré donne un résultat de concentration plasmatique de dabigatran égal ou inférieur à la limite de quantification, un test de coagulation supplémentaire tel que le TT, l'ECT ou l'TCA doit être envisagé.

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

Le test du TCA est largement disponible et fournit une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le test du TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté à une quantification précise de l'effet anticoagulant, en particulier à des concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Bien que les valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence, une valeur élevée du TCA indique que le patient est anticoagulé.

En général, on peut supposer que ces mesures de l'activité anticoagulante peuvent refléter les niveaux de dabigatran et fournir des indications pour l'évaluation du risque hémorragique, c'est-à-dire qu'un dépassement du percentile 90th des niveaux minimaux de dabigatran ou d'un test de coagulation tel que le TCA mesuré au niveau minimal (pour les seuils du TCA, voir section 4.4, tableau 6) est considéré comme étant associé à un risque hémorragique accru.

Prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique

La moyenne géométrique de la concentration plasmatique maximale de dabigatran à l'état d'équilibre (après le 3e jour), mesurée environ 2 heures après l'administration de 220 mg d'étéxilate de dabigatran, était de 70,8 ng/ml, avec une fourchette de 35,2- 162 ng/ml (25th- 75th fourchette de percentile). La moyenne géométrique de la concentration minimale de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle de dosage (c'est-à-dire 24 heures après une dose de 220 mg de dabigatran), était en moyenne de 22,0 ng/ml, avec un intervalle de 13,0- 35,7 ng/ml (25th- 75th percentile range).

Dans une étude dédiée exclusivement aux patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, CrCL 30- 50 ml/min) traités par dabigatran etéxilate 150 mg QD, la moyenne géométrique de la concentration minimale de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle de dosage, était en moyenne de 47,5 ng/ml, avec un intervalle de 29,6- 72,2 ng/ml (25th- 75th percentile range).

Chez les patients traités pour la prévention de la TEV après une arthroplastie de la hanche ou du genou avec 220 mg de dabigatran etéxilate une fois par jour,

- le percentile 90th des concentrations plasmatiques de dabigatran était de 67 ng/ml, mesuré au creux de la vague (20- 28 heures après la dose précédente) (voir rubriques 4.4 et 4.9),
- le percentile 90th du TCA au creux (20- 28 heures après la dose précédente) était de 51 secondes, ce qui correspondrait à 1,3 fois la limite supérieure de la normale.

L'ECT n'a pas été mesuré chez les patients traités pour la prévention de la TEV après une arthroplastie de la hanche ou du genou avec 220 mg de dabigatran etéxilate une fois par jour.

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (SPAF)

La moyenne géométrique de la concentration plasmatique maximale de dabigatran à l'état d'équilibre, mesurée environ 2 heures après l'administration de 150 mg de dabigatran etéxilate deux fois par jour, était de 175 ng/mL, avec un intervalle de 117- 275 ng/mL (25th- 75th percentile range). La moyenne géométrique de la concentration minimale de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle posologique le matin (c'est-à-dire 12 heures après la dose de 150 mg de dabigatran administrée le soir), était en moyenne de 91,0 ng/ml, avec un intervalle de 61,0- 143 ng/ml (25th- 75th intervalle de percentile).

Pour les patients atteints de FANV traités pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques avec 150 mg d'étéxilate de dabigatran deux fois par jour,

- le percentile 90th des concentrations plasmatiques de dabigatran mesurées au niveau minimal (10- 16 heures après la dose précédente) était d'environ 200 ng/mL,
- un ECT au creux (10- 16 heures après la dose précédente), élevé d'environ 3 fois la limite supérieure de la normale se réfère au percentile 90th observé de la prolongation de l'ECT de 103 secondes,
- un rapport TCA supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (allongement du TCA d'environ 80 secondes), au point le plus bas (10- 16 heures après la dose précédente) reflète le percentile 90th des observations.

Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez les adultes (TVP/EP)

Chez les patients traités pour une TVP et une EP avec 150 mg de dabigatran etéxilate deux fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration minimale de dabigatran, mesurée dans les 10- 16 heures après la dose, à la fin de l'intervalle de dosage (c'est-à-dire 12 heures après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), était de 59,7 ng/ml, avec un intervalle de 38,6- 94,5 ng/ml (25th- 75th intervalle de percentile). Pour le traitement de la TVP et de l'EP, avec 150 mg de dabigatran etéxilate deux fois par jour,

- le percentile 90th des concentrations plasmatiques de dabigatran mesurées au niveau minimal (10- 16 heures après la dose précédente) était d'environ 146 ng/ml,
- un ECT au creux (10- 16 heures après la dose précédente), élevé d'environ 2,3 fois par rapport à la ligne de base se réfère au percentile 90th observé de la prolongation de l'ECT de 74 secondes,
- le percentile 90th du TCA au niveau le plus bas (10- 16 heures après la dose précédente) était de 62 secondes, ce qui correspondrait à une multiplication par 1,8 par rapport à la valeur de base.

Chez les patients traités pour la prévention des récurrences de TVP et d'EP avec 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour, aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible.

Efficacité et sécurité cliniques

Origine ethnique

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

Études cliniques sur la prophylaxie de la TEV après une arthroplastie majeure

Dans deux grandes études randomisées, en groupes parallèles, en double aveugle, confirmant la dose, des patients subissant une chirurgie orthopédique majeure élective (l'une pour une arthroplastie du genou et l'autre pour une arthroplastie de la hanche) ont reçu 75 mg ou 110 mg de dabigatran etexilate dans les 1- 4 heures suivant l'opération, suivis de 150 mg ou 220 mg une fois par jour par la suite, l'hémostase ayant été assurée, ou de l'énoxaparine 40 mg la veille de l'opération et tous les jours par la suite. Dans l'étude RE-MODEL (arthroplastie du genou), le traitement a duré 6- 10 jours et dans l'étude RE-NOVATE (arthroplastie de la hanche), 28- 35 jours. Au total, 2 076 patients (genou) et 3 494 (hanche) ont été traités respectivement.

Le critère d'évaluation principal dans les deux études était le critère composite de la TEV totale (y compris l'EP, la TVP proximale et distale, qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique détectée par une veinographie de routine) et la mortalité toutes causes confondues. La combinaison de la TEV majeure (y compris l'EP et la TVP proximale, qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique détectée par la veinographie de routine) et de la mortalité liée à la TEV constituait un critère d'évaluation secondaire et est considérée comme plus pertinente sur le plan clinique. Les résultats des deux études ont montré que l'effet antithrombotique de 220 mg et 150 mg de dabigatran etexilate était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur l'ensemble des ETEV et sur la mortalité toutes causes confondues. L'estimation ponctuelle de l'incidence de l'ETEV majeur et de la mortalité liée à l'ETEV pour la dose de 150 mg était légèrement inférieure à celle de l'énoxaparine (tableau 19). De meilleurs résultats ont été observés avec la dose de 220 mg où l'estimation ponctuelle de la TEV majeure était légèrement supérieure à celle de l'énoxaparine (tableau 19).

Les études cliniques ont été menées sur une population de patients dont l'âge moyen était supérieur à 65 ans.

Dans les études cliniques de phase 3, il n'y a pas eu de différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les données relatives à l'efficacité et à la sécurité.

Dans la population de patients étudiée dans RE-MODEL et RE-NOVATE (5 539 patients traités), 51 % souffraient d'hypertension concomitante, 9 % de diabète concomitant, 9 % de maladie coronarienne concomitante et 20 % avaient des antécédents d'insuffisance veineuse. Aucune de ces maladies n'a eu d'impact sur les effets du dabigatran sur la prévention de la TEV ou sur les taux de saignement.

Les données relatives au critère d'évaluation de la TEV majeure et de la mortalité liée à la TEV étaient homogènes par rapport au critère d'évaluation primaire de l'efficacité et sont présentées dans le tableau 19.

Les données relatives aux critères d'évaluation de la mortalité totale par MTEV et de la mortalité toutes causes confondues sont présentées dans le tableau 20. Les données relatives aux critères d'évaluation des hémorragies majeures sont présentées dans le tableau 21 ci-dessous.

Tableau 19 : Analyse de la mortalité majeure due à la TEV et de la mortalité liée à la TEV pendant la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE sur la chirurgie orthopédique.

Procès	Dabigatran etexilate 220 mg une fois par	Dabigatran etexilate 150 mg une fois par	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
N	909	888	917
Incidences (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Rapport de risque par rapport à l'enoxaparine	0.78	1.09	
IC À 95	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (genou)			
N	506	527	511
Incidences (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Rapport de risque par rapport à l'enoxaparine	0.73	1.08	
IC À 95	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Tableau 20 : Analyse de la mortalité totale par MTEV et de la mortalité toutes causes confondues au cours de la période de traitement dans l'étude sur la mortalité par MTEV.

RE-NOVATE et les études de chirurgie orthopédique RE-MODEL.

Procès	Dabigatran etexilate 220 mg une fois par	Dabigatran etexilate 150 mg une fois par	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
N	880	874	897
Incidences (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Rapport de risque par rapport à l'enoxaparine	0.9	1.28	
IC À 95	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (genou)			
N	503	526	512
Incidences (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Rapport de risque par rapport à l'enoxaparine	0.97	1.07	
IC À 95	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Tableau 21 : Événements hémorragiques majeurs par traitement dans les études individuelles RE-MODEL et RE-NOVATE.

Procès	Dabigatran etexilate 220 mg une fois par	Dabigatran etexilate 150 mg une fois par	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités N	1 146	1 163	1 154
Nombre de MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (genou)			
Patients traités N	679	703	694
Nombre de MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque

Les preuves cliniques de l'efficacité du dabigatran etexilate proviennent de l'étude RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), une étude multicentrique, multinationale et randomisée en groupes parallèles portant sur deux doses en aveugle de dabigatran etexilate (110 mg et 150 mg deux fois par jour) comparées à la warfarine en ouvert chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire et présentant un risque modéré à élevé d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique. L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le dabigatran etexilate était non inférieur à la warfarine dans la réduction de la survenue du critère composite d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique. La supériorité statistique a également été analysée.

Dans l'étude RE-LY, 18 113 patients au total ont été randomisés, avec un âge moyen de 71,5 ans et un score CHADS₂ moyen de 2,1. La population de patients était composée de 64 % d'hommes, 70 % de Caucasiens et 16 % d'Asiatiques.

Pour les patients randomisés dans la warfarine, le pourcentage moyen de temps dans l'intervalle thérapeutique (INR 2- 3) était de 64,4 % (TTR médian 67 %).

L'étude RE-LY a démontré que le dabigatran etexilate, à la dose de 110 mg deux fois par jour, est non inférieur à la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les sujets atteints de fibrillation auriculaire, avec un risque réduit d'HIC, d'hémorragie totale et d'hémorragie majeure. La dose de 150 mg deux fois par jour réduit significativement le risque d'AVC ischémique et hémorragique, de décès d'origine vasculaire, d'HIC et d'hémorragie totale par rapport à la warfarine. Les taux d'hémorragies majeures avec cette dose étaient comparables à ceux de la warfarine. Les taux d'infarctus du myocarde étaient légèrement plus élevés avec le dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour qu'avec la warfarine (rapport de risque 1,29 ; p=0,0929 et rapport de risque 1,27 ; p=0,1240, respectivement). Avec l'amélioration de la surveillance de l'INR, les avantages observés du dabigatran etexilate par rapport à la warfarine diminuent.

Les tableaux 22- 24 détaillent les principaux résultats obtenus pour l'ensemble de la population :

Tableau 22 : Analyse de la première occurrence d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique (critère d'évaluation primaire) pendant la période d'étude dans RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
Accident vasculaire cérébral et/ou systémique			
Incidences (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Rapport de risque sur warfarine (IC 95 %)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p valeur supériorité	p=0.2721	p=0.0001	

Le pourcentage correspond au taux d'événements annuels

Tableau 23 : Analyse de la première occurrence d'AVC ischémique ou hémorragique pendant la période d'étude dans l'étude RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
Accident vasculaire			
Incidences (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Rapport de risque vs.	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
Valeur p	0.3553	0.0001	
Embolie systémique			
Incidences (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Rapport de risque vs.	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
Valeur p	0.3099	0.1582	
Accident vasculaire			
Incidences (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)

Rapport de risque vs.	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
Valeur p	0.3138	0.0351	
Accident vasculaire			
Incidences (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Rapport de risque vs.	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
Valeur p	0.0001	< 0.0001	

Le pourcentage correspond au taux d'événements annuels

Tableau 24 : Analyse de la survie toutes causes confondues et de la survie cardiovasculaire pendant la période d'étude dans RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
Mortalité toutes causes			
Incidences (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Rapport de risque vs.	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
Valeur p	0.1308	0.0517	
Mortalité vasculaire			
Incidences (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Rapport de risque vs.	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
Valeur p	0.2081	0.0430	

Le pourcentage correspond au taux d'événements annuels

Les tableaux 25- 26 présentent les résultats du critère principal d'efficacité et de sécurité dans les sous-populations concernées : Pour le critère d'évaluation principal, l'AVC et l'embolie systémique, aucun sous-groupe (c'est-à-dire l'âge, le poids, le sexe, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle, etc.) ont été identifiés avec un rapport de risque différent de celui de la warfarine.

Tableau 25 : Rapport des risques et IC à 95 % pour l'AVC/embolie systémique par sous-groupes.

Point final	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour vs. Warfarine	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour vs warfarine
Âge (années)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ et < 75	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)
≥ 75	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)
≥ 80	0.68 (0.44, 1.05)	0.67 (0.44, 1.02)
CrCL(mL/min)		
30 ≤ et < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ et < 80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥ 80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

Pour le critère principal de sécurité, à savoir les saignements majeurs, il y a eu une interaction entre l'effet du traitement et l'âge. Le risque relatif d'hémorragie avec le dabigatran par rapport à la warfarine augmentait avec l'âge. Le risque relatif était le plus élevé chez les patients âgés de ≥ 75 ans. L'utilisation concomitante d'antiplaquetaires (AAS ou clopidogrel) double approximativement les taux de MBE avec le dabigatran etexilate et la warfarine. Il n'y a pas eu d'interaction significative des effets du traitement avec les sous-groupes de la fonction rénale et du score CHADS₂.

Tableau 26 : Rapport des risques et IC à 95 % pour les saignements majeurs par sous-groupes.

Point final	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour vs. Warfarine	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour vs. Warfarine
Âge (années)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ et < 75	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)
≥ 75	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)
≥ 80	1.14 (0.86, 1.51)	1.35 (1.03, 1.76)
CrCL(mL/min)		
30 ≤ et < 50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ et < 80	0.75 (0.61, 0.92)	0.90 (0.74, 1.09)
≥ 80	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
Utilisation de l'ASA	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Utilisation du	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (Extension multicentrique à long terme du traitement au dabigatran chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ayant terminé l'étude RE-LY)

L'étude d'extension RE-LY (RELY-ABLE) a fourni des informations supplémentaires sur la sécurité d'une cohorte de patients qui ont continué à recevoir la même dose de dabigatran etexilate que celle qui leur avait été attribuée dans l'étude RE-LY. Les patients étaient éligibles pour l'étude RELY-ABLE s'ils n'avaient pas arrêté définitivement le médicament à l'étude au moment de leur dernière visite dans le cadre de l'étude RE-LY. Les patients recrutés ont continué à recevoir la même dose de dabigatran etexilate en double aveugle attribuée de manière aléatoire dans l'étude RE-LY, jusqu'à 43 mois de suivi après l'étude RE-LY (suivi total moyen RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 ans). Cinq mille huit cent quatre-vingt-dix-sept patients ont participé à l'étude, soit 49 % des patients initialement assignés de manière aléatoire au dabigatran etexilate dans l'étude RE-LY et 86 % des patients éligibles à l'étude RELY-ABLE.

Au cours des 2,5 années supplémentaires de traitement dans RELY-ABLE, avec une exposition maximale de plus de 6 ans (exposition totale dans RELY + RELY-ABLE), le profil de sécurité à long terme du dabigatran etexilate a été confirmé pour les deux doses d'essai 110 mg b.i.d. et 150 mg b.i.d.. Aucun nouveau résultat en matière de sécurité n'a été observé.

Les taux d'événements, y compris les saignements majeurs et les autres événements hémorragiques, étaient cohérents avec ceux observés dans l'étude RE-LY.

Données issues d'études non interventionnelles

Une étude non interventionnelle (GLORIA-AF) a recueilli de manière prospective (dans sa deuxième phase) des données sur la sécurité et l'efficacité chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de NFAF et traités par dabigatran etexilate dans un contexte réel. L'étude a inclus 4 859 patients sous dabigatran etexilate (55% traités par 150 mg bid, 43% traités par 110 mg bid, 2% traités par 75 mg bid). Les patients ont été suivis pendant 2 ans. Les scores moyens CHADS₂ et HAS-BLED étaient respectivement de 1,9 et 1,2. La durée moyenne de suivi en cours de traitement était de

18,3 mois. Des hémorragies majeures sont survenues dans 0,97 cas pour 100 années-patients. Des saignements mettant en jeu le pronostic vital ont été signalés dans 0,46 cas pour 100 années-patients, des hémorragies intracrâniennes dans 0,17 cas pour 100 années-patients et des hémorragies gastro-intestinales dans 0,60 cas pour 100 années-patients. Un accident vasculaire cérébral est survenu dans 0,65 cas pour 100 années-patients.

En outre, dans une étude non interventionnelle [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] sur plus de 134 000 patients âgés atteints de FANV aux États-Unis (contribuant à plus de 37 500 années-patients de suivi thérapeutique), le dabigatran etexilate (84 % des patients traités par 150 mg bid, 16 % des patients traités par 75 mg bid) a été associé à une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (rapport de risque 0,80, intervalle de confiance à 95 % [IC] 0,67- 0,96), d'hémorragie intracrânienne (rapport de risque 0,34, IC

0,26- 0,46), et de mortalité (hazard ratio 0,86, CI 0,77- 0,96) et d'augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (hazard ratio 1,28, CI 1,14- 1,44) par rapport à la warfarine. Aucune différence n'a été

constatée en ce qui concerne les hémorragies majeures (rapport de risque 0,97, IC 0,88- 1,07).

Ces observations en situation réelle sont cohérentes avec le profil de sécurité et d'efficacité établi pour le dabigatran etexilate dans l'étude RE-LY dans cette indication.

Patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose de stent

Une étude prospective, randomisée, ouverte et en aveugle (PROBE) (phase IIIb) visant à évaluer la bithérapie par dabigatran etexilate (110 mg ou 150 mg bid) plus clopidogrel ou ticagrelor (antagoniste P2Y12) vs. Une trithérapie avec warfarine (ajustée à un INR de 2,0- 3,0) plus clopidogrel ou ticagrelor et AAS a été menée chez 2 725 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi une ICP avec pose de stent (RE-DUAL PCI). Les patients ont été randomisés entre une bithérapie de dabigatran etexilate 110 mg bid, une bithérapie de dabigatran etexilate 150 mg bid ou une trithérapie de warfarine. Les patients âgés en dehors des États-Unis (≥ 80 ans pour tous les pays, ≥ 70 ans pour le Japon) ont été assignés au hasard au groupe dabigatran etexilate 110 mg en bithérapie ou au groupe warfarine en trithérapie. Le critère d'évaluation principal était un critère combiné de saignements majeurs selon la définition de l'ISTH ou d'événements hémorragiques non majeurs cliniquement pertinents.

L'incidence du critère d'évaluation principal était de 15,4 % (151 patients) dans le groupe traité par la bithérapie de 110 mg d'etexilate de dabigatran par rapport à 26,9 % (264 patients) dans le groupe traité par la trithérapie de warfarine (HR 0,52 ; IC à 95 % 0,42, 0,63 ; $P < 0,0001$ pour la non-infériorité et $P < 0,0001$ pour la supériorité) et 20,2 % (154 patients) dans le groupe de bithérapie par 150 mg d'etexilate de dabigatran contre 25,7 % (196 patients) dans le groupe correspondant de trithérapie par la warfarine (HR 0,72 ; 95% CI 0,58, 0,88 ; $P < 0,0001$ pour la non-infériorité et $P = 0,002$ pour la supériorité). Dans le cadre de l'analyse descriptive, les événements hémorragiques majeurs TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) ont été plus faibles dans les deux groupes de bithérapie par le dabigatran etexilate que dans le groupe de trithérapie par la warfarine : 14 événements (1,4 %) dans le groupe ayant reçu 110 mg de dabigatran etexilate en bithérapie contre 37 événements (3,8 %) dans le groupe ayant reçu la warfarine en trithérapie (HR 0,37 ; IC à 95 % 0,20, 0,68 ; $P=0,002$) et 16 événements (2,1 %) dans le groupe ayant reçu 150 mg de dabigatran etexilate en bithérapie, contre 30 événements (3,9 %) dans le groupe correspondant ayant reçu la warfarine en trithérapie (HR 0,51 ; IC à 95 % 0,28, 0,93 ; $P=0,03$). Les taux d'hémorragie intracrânienne étaient plus faibles dans les deux groupes de bithérapie à base de dabigatran etexilate que dans le groupe correspondant de trithérapie à base de warfarine : 3 événements (0,3 %) dans le groupe recevant 110 mg de dabigatran etexilate en bithérapie contre 10 événements (1,0 %) dans le groupe recevant la warfarine en trithérapie (HR 0,30 ; 95 % CI 0,08, 1,07 ; $P=0,06$) et 1 événement (0,1 %) dans le groupe recevant 150 mg de dabigatran etexilate en bithérapie, contre 8 événements (1,0 %) dans le groupe correspondant recevant la warfarine en trithérapie (HR 0,12 ; 95 % CI 0,02, 0,98 ; $P=0,047$). L'incidence du critère composite d'efficacité (décès, événements thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou embolie systémique) ou revascularisation non planifiée) dans les deux groupes de bithérapie par le dabigatran etexilate combinés était non inférieure à celle du groupe de trithérapie par la warfarine (13. Il n'y a pas eu de différences statistiques dans les composantes individuelles des critères d'efficacité entre les deux groupes de bithérapie à base de dabigatran etexilate et le groupe de trithérapie à base de warfarine.

Cette étude a démontré que la bithérapie avec le dabigatran etexilate et un antagoniste P2Y12 réduisait significativement le risque de saignement par rapport à la trithérapie avec la warfarine avec une non-infériorité pour le composite d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui ont subi une ICP avec pose de stent.

Traitement de la TVP et de l'EP chez l'adulte (traitement de la TVP/ EP)

L'efficacité et la sécurité ont été étudiées dans deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et répliquées, RE-COVER et RE-COVER II. Ces études ont comparé le dabigatran etexilate (150 mg bid) à la warfarine (INR cible 2,0- 3,0) chez des patients souffrant de TVP et/ou d'EP aiguës. L'objectif principal de ces études était de déterminer si le dabigatran etexilate était non inférieur à la warfarine dans la réduction de la survenue du critère d'évaluation principal qui était le composite de la récurrence de la TVP symptomatique et/ou de l'EP et des décès associés au cours de la période de traitement de 6 mois.

Dans les études RE-COVER et RE-COVER II, un total de 5 153 patients ont été randomisés et 5 107 ont été

traités.

La durée du traitement par une dose fixe de dabigatran a été de 174,0 jours sans surveillance de la coagulation. Pour les patients randomisés en warfarine, le temps médian dans l'intervalle thérapeutique (INR 2,0 à 3,0) était de 60,6 %.

Les études ont démontré que le traitement par dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour était non inférieur au traitement par warfarine (marge de non-infériorité pour RE-COVER et RE-COVER II : 3,6 pour la différence de risque et 2,75 pour le rapport de risque).

Tableau 27 : Analyse des critères d'efficacité primaires et secondaires (la TEV est un composite de TVP et/ou d'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement pour les études groupées RE- COVER et RE-COVER II.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	2 553	2 554
Récidive symptomatique MTEV et décès liés à la MTEV	68 (2.7 %)	62 (2.4 %)
Rapport de risque vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1.09 (0.77, 1.54)	
Efficacité secondaire points finaux		
Récidive symptomatique MTEV et décès toutes causes confondues	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
95 % de confiance intervalle	3.52, 5.13	3.34, 4.91
TVP symptomatique	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
95 % de confiance intervalle	1.29, 2.35	1.09, 2.08
EP symptomatique	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
95 % de confiance intervalle	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Décès liés à la MTEV	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
95 % de confiance intervalle	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Décès toutes causes	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
95 % de confiance intervalle	1.49, 2.62	1.52, 2.66

Prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez l'adulte (prévention de la TVP/ EP)

Deux études randomisées, en groupes parallèles et en double aveugle, ont été réalisées chez des patients ayant déjà reçu un traitement anticoagulant. L'étude RE-MEDY, contrôlée par la warfarine, a porté sur des patients déjà traités pendant 3 à 12 mois et n'ayant plus besoin de traitement anticoagulant. L'étude RE-SONATE, contrôlée par un placebo, a porté sur des patients déjà traités pendant 6 à 18 mois par des inhibiteurs de la vitamine K.

L'objectif de l'étude RE-MEDY était de comparer la sécurité et l'efficacité du dabigatran etexilate oral (150 mg bid) à la warfarine (INR cible 2,0- 3,0) pour le traitement et la prévention à long terme de la récurrence de la TVP et/ou de l'EP symptomatique. Au total, 2 866 patients ont été randomisés et 2 856 patients ont été traités. La durée du traitement par dabigatran etexilate était comprise entre 6 et 36 mois (médiane de 534,0 jours). Pour les patients randomisés en warfarine, le temps médian dans l'intervalle thérapeutique (INR

2,0- 3,0) était de 64,9 %.

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

Tableau 28 : Analyse des critères d'efficacité primaires et secondaires (la TEV est un composite de TVP et/ou d'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement pour l'étude RE-MEDY.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	1 430	1 426
MTEV symptomatique récurrente et MTEV-	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Rapport de risque vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1.44 (0.78, 2.64)	
marge de non-infériorité	2.85	
Patients présentant un événement à 18	22	17
Risque cumulé à 18 mois (%)	1.7	1.4
Différence de risque par rapport à la warfarine (%)	0.4	
Intervalle de confiance à 95		
marge de non-infériorité	2.8	
Critères secondaires d'efficacité		
MTEV symptomatique récurrente et tous-	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)
Intervalle de confiance à 95	2.12, 3.95	1.77, 3.48
TVP symptomatique	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
Intervalle de confiance à 95	0.69, 1.90	0.49, 1.55
EP symptomatique	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
Intervalle de confiance à 95	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Décès liés à la MTEV	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
Intervalle de confiance à 95	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Décès toutes causes confondues	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
Intervalle de confiance à 95	0.69, 1.90	0.80, 2.07

L'objectif de l'étude RE-SONATE était d'évaluer la supériorité du dabigatran etexilate par rapport au placebo pour la prévention des récurrences de TVP et/ou d'EP symptomatiques chez des patients ayant déjà suivi un traitement de 6 à 18 mois par AVK. Le traitement prévu était de 6 mois de dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour sans nécessité de surveillance.

RE-SONATE a démontré que le dabigatran etexilate était supérieur au placebo pour la prévention des événements symptomatiques récurrents de TVP/ EP, y compris les décès inexplicables, avec une réduction du risque de 5,6 % à 0,4 % (réduction du risque relatif de 92 % sur la base du rapport des risques) pendant la période de traitement ($p < 0,0001$). Toutes les analyses secondaires et de sensibilité du critère d'évaluation principal et tous les critères d'évaluation secondaires ont montré la supériorité du dabigatran etexilate sur le placebo. L'étude comprenait un suivi observationnel pendant 12 mois après la fin du traitement. Après l'arrêt du médicament à l'étude, l'effet s'est maintenu jusqu'à la fin du suivi, ce qui indique que l'effet du traitement initial par l'étxilate de dabigatran s'est maintenu. Aucun effet rebond n'a été observé. À la fin du suivi, les événements de TEV chez les patients traités par l'étxilate de dabigatran étaient de 6,9 % contre 10,7 % dans le groupe placebo (rapport de risque 0,61 (IC à 95 % 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tableau 29 : Analyse des critères d'efficacité primaires et secondaires (la TEV est un composite de TVD et/ou d'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement pour l'étude RE-SONATE.

	dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo
Patients traités	681	662
Récidive symptomatique MTEV et décès associés	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Rapport des risques vs placebo (intervalle de confiance à 95 %)	0.08 (0.02, 0.25)	
Valeur p pour la supériorité	< 0.0001	
Efficacité secondaire points finaux		
Récidive symptomatique MTEV et décès toutes causes confondues	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Intervalle de confiance à 95	0.09, 1.28	3.97, 7.62
TVP symptomatique	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
Intervalle de confiance à 95	0.04, 1.06	2.21, 5.17
EP symptomatique	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
Intervalle de confiance à 95	0.00, 0.82	1.16, 3.52
Décès liés à la MTEV	0 (0)	0 (0)
Intervalle de confiance à 95	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Décès inexplicables	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervalle de confiance à 95	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Décès toutes causes	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervalle de confiance à 95	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Études cliniques pour la prévention de la thromboembolie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques

Une étude de phase II a examiné le dabigatran etexilate et la warfarine chez un total de 252 patients ayant subi récemment un remplacement valvulaire mécanique (c'est-à-dire pendant le séjour hospitalier actuel) et chez des patients ayant subi un remplacement valvulaire mécanique il y a plus de trois mois. Plus d'événements thromboemboliques (principalement des accidents vasculaires cérébraux et des thromboses symptomatiques/asymptomatiques de la valve prothétique) et plus d'événements hémorragiques ont été observés avec le dabigatran etexilate qu'avec la warfarine. Chez les patients en phase postopératoire précoce, les saignements majeurs se sont principalement manifestés sous la forme d'épanchements péricardiques hémorragiques, en particulier chez les patients qui ont commencé à prendre le dabigatran etexilate tôt (c'est-à-dire au jour 3) après l'opération de remplacement de la valve cardiaque (voir section 4.3).

Population pédiatrique

Études cliniques sur la prophylaxie de la TEV après une arthroplastie majeure

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études sur le dabigatran etexilate dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour l'indication de prévention primaire de la TEV chez les patients ayant subi une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou et pour l'indication de prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV (voir la section 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques

L'étude DIVERSITY a été menée pour démontrer l'efficacité et la sécurité du dabigatran etexilate par rapport à la norme de soins (SOC) pour le traitement de la TEV chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans. L'étude a été conçue comme une étude de non-infériorité ouverte, randomisée, en groupes parallèles. Les patients recrutés ont été randomisés selon un schéma 2:1 pour recevoir soit une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution orale) de dabigatran etexilate (doses ajustées en fonction de l'âge et du poids), soit un SOC composé d'héparines de faible poids moléculaire (HBPM), d'antagonistes de la vitamine K (AVK) ou de fondaparinux (1 patient âgé de 12 ans). Le critère d'évaluation principal était un critère composite de résolution complète du thrombus, d'absence de récurrence d'ETEV et d'absence de mortalité liée à l'ETEV. Les critères d'exclusion comprenaient la méningite active, l'encéphalite et l'abcès intracrânien.

Au total, 267 patients ont été randomisés. Parmi eux, 176 patients ont été traités par dabigatran etexilate et 90 patients par SOC (1 patient randomisé n'a pas été traité). 168 patients étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, 64 patients de 2 à moins de 12 ans et 35 patients avaient moins de 2 ans.

Sur les 267 patients randomisés, 81 patients (45,8 %) dans le groupe dabigatran etexilate et 38 patients (42,2 %) dans le groupe SOC ont satisfait aux critères du critère principal composite (résolution complète du thrombus, absence de récurrence de TEV et absence de TEV liée à la mortalité). La différence de taux correspondante a démontré la non-infériorité du dabigatran etexilate par rapport au SOC. Des résultats cohérents ont également été observés dans les sous-groupes : il n'y avait pas de différences significatives dans l'effet du traitement pour les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de la région et de la présence de certains facteurs de risque. Pour les 3 différentes strates d'âge, les proportions de patients ayant atteint le critère primaire d'efficacité dans les groupes dabigatran etexilate et SOC, respectivement, étaient de 13/22 (59,1%) et 7/13 (53,8%) pour les patients de la naissance à < 2 ans, 21/43 (48,8%) et 12/21 (57,1%) pour les patients âgés de 2 à < 12 ans, et 47/112 (42,0%) et 19/56 (33,9%) pour les patients âgés de 12 à < 18 ans.

Des saignements majeurs ont été rapportés chez 4 patients (2,3 %) dans le groupe dabigatran etexilate et chez 2 patients (2,2 %) dans le groupe SOC. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans le temps écoulé avant le premier saignement majeur. Trente-huit patients (21,6 %) dans le groupe dabigatran etexilate et 22 patients (24,4 %) dans le groupe SOC ont présenté un événement hémorragique jugé, la plupart d'entre eux étant classés comme mineurs. Le critère d'évaluation combiné d'un événement hémorragique majeur (EHM) ou d'un saignement non majeur cliniquement pertinent (CRNM) (sous traitement) a été rapporté pour 6 (3,4 %) patients dans le groupe dabigatran etexilate et 3 (3,3 %) patients dans le groupe SOC.

Une étude de cohorte prospective multicentrique de phase III (1160.108) a été menée pour évaluer la sécurité du dabigatran etexilate dans la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans. Les patients ayant besoin d'une anticoagulation supplémentaire en raison de la présence d'un facteur de risque clinique après la fin du traitement initial d'une TEV confirmée (pendant au moins 3 mois) ou après la fin de l'étude DIVERSITY ont été autorisés à être inclus dans l'étude. Les patients éligibles ont reçu des doses adaptées à leur âge et à leur poids d'une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution orale) de dabigatran etexilate jusqu'à la résolution du facteur de risque clinique, ou jusqu'à un maximum de 12 mois. Les principaux critères d'évaluation de l'étude comprenaient la récurrence de la TEV, les hémorragies majeures et mineures et la mortalité (globale et liée à des événements thrombotiques ou thromboemboliques) à 6 et 12 mois. Les résultats ont été évalués par un comité d'évaluation indépendant et en aveugle.

Au total, 214 patients ont participé à l'étude ; parmi eux, 162 patients de la strate d'âge 1 (de 12 à moins de 18 ans), 43 patients de la strate d'âge 2 (de 2 à moins de 12 ans) et 9 patients de la strate d'âge 3 (de la naissance à moins de 2 ans). Au cours de la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont présenté une TEV récurrente confirmée par les experts dans les 12 mois suivant le début du traitement. Des événements hémorragiques confirmés par adjudication pendant la période de traitement ont été signalés chez 48 patients (22,5 %) au cours des 12 premiers mois. La majorité des événements hémorragiques étaient mineurs. Chez 3 patients (1,4 %), un événement hémorragique majeur confirmé par une décision de justice est survenu au cours des 12 premiers mois. Chez 3 patients (1,4 %), un saignement CRNM confirmé par une décision de justice a été signalé au cours des 12 premiers mois. Aucun décès n'est survenu en cours de traitement. Pendant la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont développé un syndrome post-thrombotique (SPT) ou ont vu leur SPT s'aggraver au cours des 12 premiers mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement et complètement converti en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage du promédicament dabigatran etexilate par hydrolyse catalysée par l'estérase en principe actif dabigatran est la réaction métabolique prédominante. La biodisponibilité absolue du dabigatran après administration orale de dabigatran etexilate est d'environ 6,5 %. Après administration orale de dabigatran etexilate à des volontaires sains, le profil pharmacocinétique du dabigatran dans le plasma se caractérise par une augmentation rapide des concentrations plasmatiques, la C_{max} étant atteinte dans les 0,5 et 2,0 heures suivant l'administration.

Absorption

Une étude évaluant l'absorption post-opératoire du dabigatran etexilate, 1- 3 heures après l'intervention chirurgicale, a montré une absorption relativement lente par rapport à celle des volontaires sains, avec un profil de concentration plasmatique en fonction du temps sans pic de concentration plasmatique élevé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 6 heures après l'administration dans une période postopératoire en raison de facteurs contributifs tels que l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et les effets chirurgicaux indépendants de la formulation du médicament oral. Une autre étude a démontré que l'absorption lente et retardée n'est généralement présente que le jour de l'intervention chirurgicale. Les jours suivants, l'absorption du dabigatran est rapide et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 heures après l'administration du médicament.

Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité du dabigatran etexilate mais retardent de 2 heures l'obtention des concentrations plasmatiques maximales. La C_{max} et l'AUC sont proportionnelles à la dose.

La biodisponibilité orale peut être augmentée de 75 % après une dose unique et de 37 % à l'état d'équilibre par rapport à la formulation de référence sous forme de gélules lorsque les granulés sont pris sans l'enveloppe de la gélule d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Par conséquent, l'intégrité des gélules HPMC doit toujours être préservée lors de l'utilisation clinique afin d'éviter une augmentation involontaire de la biodisponibilité de l'etexilate de dabigatran (voir section 4.2).

Distribution

Une faible liaison indépendante de la concentration (34- 35 %) du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines a été observée. Le volume de distribution du dabigatran de 60- 70 L dépassait le volume de l'eau corporelle totale, ce qui indique une distribution tissulaire modérée du dabigatran.

Biotransformation

Le métabolisme et l'excrétion du dabigatran ont été étudiés après l'administration d'une dose intraveineuse unique de dabigatran radiomarqué à des hommes en bonne santé. Après une dose intraveineuse, la radioactivité dérivée du dabigatran a été principalement éliminée dans les urines (85 %). L'excrétion fécale représentait 6 % de la dose administrée. La radioactivité totale a été récupérée à hauteur de 88- 94 % de la dose administrée 168 heures après l'administration.

Le dabigatran est sujet à la conjugaison, formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères positionnels, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide, chacun représentant moins de 10 % du dabigatran total dans le plasma. Des traces d'autres métabolites n'ont pu être détectées qu'avec des méthodes d'analyse très sensibles. Le dabigatran est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines, à une vitesse d'environ 100 ml/min correspondant au taux de filtration glomérulaire.

Élimination

Les concentrations plasmatiques de dabigatran ont montré une décroissance biexponentielle avec une demi-vie terminale moyenne de

11 heures chez des sujets âgés en bonne santé. Après l'administration de doses multiples, une demi-vie terminale d'environ 12- 14 heures a été observée. La demi-vie était indépendante de la dose. La demi-vie est prolongée en cas d'altération de la fonction rénale, comme le montre le tableau 30.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans les études de phase I, l'exposition (AUC) au dabigatran après l'administration orale de dabigatran etexilate est environ 2,7 fois plus élevée chez les volontaires adultes présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 ml/min) que chez ceux ne présentant pas d'insuffisance rénale.

Chez un petit nombre de volontaires adultes présentant une insuffisance rénale sévère (CrCL 10- 30 ml/min), l'exposition (AUC) au dabigatran était environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que celles observées dans une population sans insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Tableau 30 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets présentant une altération de la fonction rénale.

Taux de filtration glomérulaire (CrCL,) [mL/min]	Moyenne (gCV % ; intervalle) demi-vie [h]
≥ 80	13,4 (25,7 % ; 11,0- 21,6)
≥ 50- < 80	15,3 (42,7 %;11,7- 34,1)
≥ 30- < 50	18,4 (18,5 %;13,3- 23,0)
< 30	27,2 (15,3 % ; 21,6- 35,0)

En outre, l'exposition au dabigatran (concentration minimale et maximale) a été évaluée dans le cadre d'une étude pharmacocinétique prospective ouverte et randomisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine [ClCr] de 15- 30 ml/min) recevant 75 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour. Ce schéma thérapeutique a entraîné une concentration minimale moyenne géométrique de 155 ng/ml (CVG de 76,9 %), mesurée immédiatement avant l'administration de la dose suivante, et une concentration maximale moyenne géométrique de 202 ng/ml (CVG de 70,6 %), mesurée deux heures après l'administration de la dernière dose.

La clairance du dabigatran par hémodialyse a été étudiée chez 7 patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sans fibrillation auriculaire. La dialyse a été effectuée avec un débit de dialysat de 700 ml/min, une durée de quatre heures et un débit sanguin de 200 ml/min ou de 350- 390 ml/min. Cela a permis d'éliminer respectivement 50 % et 60 % des concentrations de dabigatran. La quantité de substance éliminée par dialyse est proportionnelle au débit sanguin jusqu'à un débit sanguin de 300 ml/min. L'activité anticoagulante du dabigatran diminue avec la baisse des concentrations plasmatiques et la relation PK/PD n'a pas été affectée par la procédure.

La valeur médiane de la CrCL dans le groupe RE-LY était de 68,4 ml/min. Près de la moitié (45,8 %) des patients RE-LY avaient une CRCL > 50- < 80 ml/min. Les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CrCL entre 30 et 50 ml/min) avaient en moyenne des concentrations plasmatiques de dabigatran avant et après la dose respectivement 2,29 fois et 1,81 fois plus élevées que les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale (CrCL ≥ 80 ml/min).

La valeur médiane de la CRCL dans l'étude RE-COVER était de 100,4 ml/min. 21,7 % des patients présentaient une insuffisance rénale légère (ClCr > 50- < 80 ml/min) et 4,5 % des patients présentaient une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 ml/min). À l'état d'équilibre, les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée avaient des concentrations plasmatiques de dabigatran avant la dose en moyenne 1,8 fois et 3,6 fois plus élevées que les patients ayant une CRCL > 80 ml/min, respectivement. Des valeurs similaires pour la CRCL ont été trouvées dans RE-COVER II.

La médiane de la CRCL dans les études RE-MEDY et RE-SONATE était de 99,0 ml/min et 99,7 ml/min, respectivement. 22,9 % et 22,5 % des patients avaient une CRCL > 50- < 80 ml/min, et 4,1 % et 4,8 % avaient une CRCL entre 30 et 50 ml/min dans les études RE-MEDY et RE-SONATE.

Patients âgés

Des études pharmacocinétiques spécifiques de phase I avec des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60 % de l'ASC et de plus de 25 % de la C_{max} par rapport aux sujets jeunes. L'effet de l'âge sur l'exposition au dabigatran a été confirmé dans l'étude RE-LY avec une concentration minimale plus élevée d'environ 31 % chez les sujets ≥ 75 ans et une concentration minimale plus faible d'environ 22 % chez les sujets < 65 ans par rapport aux sujets âgés de 65 à 75 ans (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune modification de l'exposition au dabigatran n'a été observée chez 12 sujets adultes présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) par rapport à 12 témoins (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Poids corporel

Les concentrations minimales de dabigatran étaient environ 20 % plus faibles chez les patients adultes ayant un poids corporel > 100 kg que chez ceux ayant un poids corporel de 50- 100 kg. La majorité (80,8 %) des sujets étaient dans la catégorie ≥ 50 kg et < 100 kg sans qu'aucune différence claire ne soit détectée (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données cliniques disponibles chez les patients adultes de moins de 50 kg sont limitées.

Genre

L'exposition à la substance active dans les études de prévention primaire de la TEV était environ 40 % à 50 % plus élevée chez les femmes et aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, les femmes présentaient en moyenne des concentrations minimales et post-dose supérieures de 30 %. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir section 4.2).

Origine ethnique

Aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du dabigatran.

Population pédiatrique

L'administration orale de dabigatran etexilate conformément à l'algorithme de dosage défini dans le protocole a entraîné une exposition se situant dans la fourchette observée chez les adultes souffrant de TVP/d'EP. D'après l'analyse groupée des données pharmacocinétiques des études DIVERSITY et 1160.108, les moyennes géométriques observées des expositions minimales étaient de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml et 99,1 ng/ml chez les enfants de 0 à < 2 ans, de 2 à < 12 ans et de 12 à < 18 ans atteints de TEV, respectivement.

Interactions pharmacocinétiques

Les études d'interaction *in vitro* n'ont pas montré d'inhibition ou d'induction des principales isoenzymes du cytochrome P450. Ceci a été confirmé par des études *in vivo* avec des volontaires sains, qui n'ont pas montré d'interaction entre ce traitement et les substances actives suivantes : atorvastatine (CYP3A4), digoxine (interaction avec le transporteur P-gp) et diclofénac (CYP2C9).

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Les effets observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient dus à l'effet pharmacodynamique exagéré du dabigatran.

Un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation de la perte préimplantatoire à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). À des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel et de la viabilité des fœtus ainsi qu'une augmentation des variations fœtales ont été observées chez les rats et les lapins. Dans l'étude pré- et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois supérieur à celui observé chez les patients).

Dans une étude de toxicité juvénile menée sur des rats Han Wistar, la mortalité a été associée à des saignements à des expositions similaires à celles auxquelles des saignements ont été observés chez les animaux adultes. Chez les rats adultes et juvéniles, la mortalité est considérée comme étant liée à l'activité pharmacologique exagérée du dabigatran en association avec l'exercice de forces mécaniques lors de l'administration et de la manipulation. Les données de l'étude de toxicité juvénile n'ont pas indiqué une sensibilité accrue à la toxicité, ni une toxicité spécifique aux animaux juvéniles.

Les études de toxicologie sur la durée de vie chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence de potentiel tumorigène du dabigatran jusqu'à des doses maximales de 200 mg/kg.

Le dabigatran, la fraction active du dabigatran etexilate⁷⁴ esylatee, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Acide tartrique
Hydroxypropylcellulose
Talc
Hypromellose

Coquille de la gélule

Carmin indigo (E132)
Chlorure de potassium
Carraghénane
Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Blister :

Ne pas stocker à plus de 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister

Blister OPA-Alu-PVC/Alu contenant 10, 30, 60 ou 180 gélules

Plaquettes thermoformées perforées OPA-Alu-PVC/Alu contenant 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ou 180 x 1 gélule

Toutes les tailles d'emballage ne peuvent pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Politique industrielle Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAGNE

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

EU/1/23/1769/007
EU/1/23/1769/008
EU/1/23/1769/009
EU/1/23/1769/010
EU/1/23/1769/011
EU/1/23/1769/012
EU/1/23/1769/013
EU/1/23/1769/014
EU/1/23/1769/015

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 19 Février 2024

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg gélules dures

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 150 mg d'etexilate de dabigatran (sous la forme esylatee).

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Taille 0 (environ 22 mm), calotte opaque bleu clair et corps opaque blanc, gélule remplie de granulés blanc cassé à jaunâtres.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, tels qu'un accident vasculaire cérébral antérieur ou un accident ischémique transitoire (AIT), un âge ≥ 75 ans, une insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II), un diabète sucré, une hypertension.

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes chez les adultes

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention des récurrences d'ETEV chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans.

Pour les formes posologiques adaptées à l'âge, voir la section 4.2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les gélules de dabigatran etexilate Leon Farma peuvent être utilisées chez les adultes et les enfants âgés de 8 ans ou plus capables d'avaler des gélules entières. La dose indiquée dans le tableau posologique de la formulation concernée doit être prescrite en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

Il existe sur le marché d'autres formes posologiques adaptées à l'âge, pour le traitement des enfants de moins de 8 ans :

- D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour l'administration à cette population, tels que les granulés enrobés qui peuvent être utilisés chez les enfants âgés de moins de 12 ans dès que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.
- Les autres formes pharmaceutiques telles que la poudre et le solvant pour solution orale ne doivent être utilisées que chez les enfants âgés de moins d'un an.

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (SPAF) Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez les adultes (TVP/EP)

Les doses recommandées de dabigatran etexilate dans les indications SPAF, TVP et PE sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations de doses pour le SPAF, la TVP et l'EP.

	Recommandation de dose
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV avec un ou plusieurs facteurs de risque (SPAF)	300 mg de dabigatran etexilate pris sous forme d'une gélule de 150 mg deux fois par jour
Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez les personnes âgées adultes (DVT/PE)	300 mg de dabigatran etexilate sous forme d'une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par anticoagulant parentéral d'au moins 5 jours
Réduction de la dose recommandée	
Patients âgés de ≥ 80 ans	dose journalière de 220 mg de dabigatran etexilate à raison d'une gélule de 110 mg deux fois par jour
Patients recevant du vérapamil en concomitance	
Réduction de la dose à envisager	
Patients entre 75- 80 ans	la dose quotidienne de dabigatran etexilate de 300 mg ou 220 mg doit être choisie sur la base d'une évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement.
Patients présentant une insuffisance rénale modérée (CrCL 30- 50 ml/min)	
Patients souffrant de gastrite, d'œsophagite ou de reflux gastro-œsophagien	
Autres patients présentant un risque accru de saignement	

Pour la TVP/EP, la recommandation d'utiliser 220 mg de dabigatran etexilate sous la forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour est basée sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique. Voir plus bas et les sections 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2.

En cas d'intolérance au dabigatran etexilate, les patients doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter leur médecin traitant afin de passer à d'autres options thérapeutiques acceptables pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques associés à la fibrillation auriculaire ou à la TVP/ EP.

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

Chez tous les patients et en particulier chez les personnes âgées (> 75 ans), car l'insuffisance rénale peut être fréquente dans ce groupe d'âge :

- La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (CLC) avant l'instauration du traitement par le dabigatran etexilate afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire une CLC < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).
- La fonction rénale doit également être évaluée lorsqu'une diminution de la fonction rénale est suspectée au cours du traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'utilisation concomitante de certains médicaments).

Exigences supplémentaires pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et pour les patients âgés de plus de

75 ans :

- La fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par dabigatran etexilate au moins une fois

par an ou plus fréquemment si nécessaire dans certaines situations cliniques où l'on soupçonne que la fonction rénale pourrait diminuer ou se détériorer (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et en cas d'utilisation concomitante de certains médicaments).

La méthode à utiliser pour estimer la fonction rénale (CrCL en ml/min) est la méthode Cockcroft-Gault.

Durée d'utilisation

La durée d'utilisation du dabigatran etexilate dans les indications SPAF, TVP et EP est indiquée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Durée d'utilisation du SPAF et de la TVP/PE.

Indication	Durée d'utilisation
SPAF	La thérapie doit être poursuivie à long terme.
DVT/PE	La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation minutieuse de l'état de santé du patient. Il convient de comparer le bénéfice du traitement avec le risque de saignement (voir section 4.4). Les traitements de courte durée (au moins 3 mois) doivent être basés sur des facteurs de risque transitoires (par exemple, intervention chirurgicale récente, traumatisme, immobilisation) et les traitements de plus longue durée doivent être basés sur des facteurs de risque permanents ou sur une TVP ou une EP idiopathique.

Dose oubliée

Une dose oubliée de dabigatran etexilate peut encore être prise jusqu'à 6 heures avant la dose suivante prévue. A partir de 6 heures avant la dose suivante, la dose oubliée doit être omise. Aucune dose double ne doit être prise pour compenser les doses individuelles oubliées.

Arrêt du dabigatran etexilate

Le traitement par dabigatran etexilate ne doit pas être interrompu sans avis médical. Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter leur médecin traitant s'ils présentent des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une dyspepsie (voir section 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran etexilate à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose avant de passer du dabigatran etexilate à un anticoagulant parentéral (voir section 4.5).

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

L'anticoagulant parentéral doit être arrêté et le dabigatran etexilate doit être commencé 0- 2 heures avant l'heure à laquelle la dose suivante du traitement alternatif doit être administrée, ou au moment de l'arrêt du traitement dans le cas où le dabigatran etexilate n'est pas administré.

en cas de traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse) (voir section 4.5).

Traitement par dabigatran etexilate et antagonistes de la vitamine K (AVK) :

L'heure de début de l'AVK doit être ajustée comme suit en fonction de la CrCL :

- CrCL \geq 50 ml/min, les AVK doivent être commencés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate.
- CrCL \geq 30- < 50 mL/min, l'AVK doit être commencé 2 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate.

Le dabigatran etexilate pouvant avoir un impact sur l'International Normalised Ratio (INR), l'INR ne reflétera mieux l'effet des AVK qu'après l'arrêt du dabigatran etexilate pendant au moins 2 jours. En attendant, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran étexilate :

L'AVK doit être arrêté. Le dabigatran etexilate peut être administré dès que l'INR est < 2,0.

Cardioversion (SPAF)

Les patients peuvent continuer à prendre du dabigatran etexilate tout en subissant une cardioversion.

Ablation par cathéter pour la fibrillation auriculaire (SPAF)

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

Intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose de stent (SPAF)

Les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui subissent une ICP avec pose d'endoprothèse peuvent être traités par dabigatran etexilate en association avec des antiplaquettaires une fois l'hémostase obtenue (voir section 5.1).

Populations particulières

Personnes âgées

Pour les modifications de dose dans cette population, voir le tableau 1 ci-dessus.

Patients présentant un risque de saignement

Les patients présentant un risque hémorragique accru (voir sections 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie). L'ajustement de la dose doit être décidé à la discrétion du médecin, après évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour chaque patient (voir tableau 1 ci-dessus). Un test de coagulation (voir section 4.4) peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran. Lorsqu'une exposition excessive au dabigatran est identifiée chez des patients présentant un risque hémorragique élevé, il est recommandé d'administrer une dose réduite de 220 mg sous la forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour. En cas de saignement cliniquement pertinent, le traitement doit être interrompu.

Pour les sujets souffrant de gastrite, d'oesophagite ou de reflux gastro-œsophagien, une réduction de la dose peut être envisagée en raison du risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale majeure (voir le tableau 1 ci-dessus et la section 4.4).

Insuffisance rénale

Le traitement par dabigatran etexilate est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) (voir section 4.3).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CrCL 50- ≤ 80 ml/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CrCL 30- 50 ml/min), la dose recommandée de dabigatran etexilate est également de 300 mg sous la forme d'une gélule de 150 mg deux fois par jour. Cependant, pour les patients présentant un risque hémorragique élevé, une réduction de la dose de dabigatran etexilate à 220 mg en une gélule de 110 mg deux fois par jour doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Utilisation concomitante de dabigatran etexilate et d'inhibiteurs légers à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp), tels que l'amiodarone, la quinidine ou le vérapamil.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'amiodarone ou de quinidine

(voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Des réductions de dose sont recommandées pour les patients qui reçoivent en même temps du vérapamil (voir le tableau 1 ci-dessus et les sections 4.4 et 4.5). Dans ce cas, le dabigatran etexilate et le vérapamil doivent être pris en même temps.

Poids

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir section 5.2), mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg (voir section 4.4).

Genre

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir section 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente du dabigatran etexilate dans la population pédiatrique pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de FANV.

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques

Pour le traitement de la TEV chez les patients pédiatriques, le traitement doit être initié après un traitement avec un anticoagulant parentéral pendant au moins 5 jours. Pour la prévention d'une TEV récurrente, le traitement doit être initié après un traitement antérieur.

Les gélules de dabigatran etexilate doivent être prises deux fois par jour, une dose le matin et une dose le soir, à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle entre les prises doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée de gélules de dabigatran etexilate est basée sur l'âge et le poids du patient, comme indiqué dans le tableau 3. Le tableau indique les doses uniques qui doivent être administrées deux fois par jour. La dose doit être ajustée en fonction du poids et de l'âge au fur et à mesure de l'évolution du traitement.

Pour les combinaisons de poids et d'âge qui ne figurent pas dans le tableau de dosage, aucune recommandation de dosage ne peut être fournie.

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

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

Doses uniques nécessitant des combinaisons de plus d'une gélule :

300 mg : deux gélules de 150 mg ou quatre gélules de 75 mg

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

une gélule de 110 mg et deux gélules de 75 mg
220 mg : deux gélules de 110 mg
185 mg : une gélule de 75 mg plus une gélule de 110 mg
150 mg : une gélule de 150 mg ou deux gélules de 75 mg

Évaluation de la fonction rénale avant et pendant le traitement

Avant l'instauration du traitement, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être évalué à l'aide de la formule de Schwartz (la méthode utilisée pour l'évaluation de la créatinine doit être vérifiée par le laboratoire local).

Le traitement par dabigatran etexilate chez les patients pédiatriques dont le DFGe est $< 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ est contre-indiqué (voir section 4.3).

Les patients dont le DFGe est $\geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ doivent être traités avec la dose indiquée dans le tableau 3.

Pendant le traitement, la fonction rénale doit être évaluée dans certaines situations cliniques où l'on soupçonne que la fonction rénale pourrait diminuer ou se détériorer (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation, et avec certaines comédications, etc.)

Durée d'utilisation

La durée du traitement doit être individualisée en fonction de l'évaluation des bénéfices et des risques.

Dose oubliée

Une dose oubliée de dabigatran etexilate peut encore être prise jusqu'à 6 heures avant la dose suivante prévue. A partir de 6 heures avant la dose suivante, la dose oubliée doit être omise.

Il ne faut jamais prendre une double dose pour compenser l'oubli d'une dose individuelle.

Arrêt du dabigatran etexilate

Le traitement par dabigatran etexilate ne doit pas être interrompu sans avis médical. Les patients ou leurs soignants doivent être informés de la nécessité de contacter le médecin traitant si le patient présente des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une dyspepsie (voir section 4.8).

Changement de traitement

Passage du dabigatran étexilate à un anticoagulant par voie parentérale

Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose avant de passer du dabigatran etexilate à un anticoagulant parentéral (voir section 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran étexilate

L'anticoagulant parentéral doit être arrêté et le dabigatran etexilate doit être commencé 0- 2 heures avant l'heure à laquelle la dose suivante du traitement alternatif doit être administrée, ou au moment de l'arrêt du traitement en cas de traitement continu (par ex. héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse) (voir rubrique 4.5).

Passage du dabigatran éxilate aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

Les patients doivent commencer à prendre des AVK 3 jours avant d'arrêter le dabigatran éxilate.

Le dabigatran éxilate pouvant avoir un impact sur le rapport international normalisé (INR), l'INR ne reflétera mieux l'effet de l'AVK qu'après l'arrêt du dabigatran éxilate pendant au moins 2 jours. D'ici là, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

Passage des AVK au dabigatran éxilate :

L'AVK doit être arrêté. Le dabigatran éxilate peut être administré dès que l'INR est < 2,0.

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé par voie orale.

Les gélules peuvent être prises avec ou sans nourriture. Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau, afin de faciliter le passage dans l'estomac. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas ouvrir la gélule car cela peut augmenter le risque de saignement (voir section 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1
- Insuffisance rénale sévère (CrCL < 30 ml/min) chez les patients adultes
- DFGe < 50 ml/min/1,73 m² chez les patients pédiatriques
- Hémorragie active cliniquement significative
- Lésion ou affection, si elle est considérée comme un facteur de risque important d'hémorragie majeure. Il peut s'agir d'une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, de la présence de néoplasmes malins à haut risque hémorragique, d'une lésion cérébrale ou spinale récente, d'une chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmique récente, d'une hémorragie intracrânienne récente, de varices œsophagiennes connues ou suspectées, de malformations artério-veineuses, d'anévrismes vasculaires ou d'anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de faible poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), les dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), les anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques. ; changement de traitement anticoagulant (voir section 4.2), lorsque l'HNF est administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel ouvert ou lorsque l'HNF est administrée pendant une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire (voir section 4.5).
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants : kétoconazole systémique, ciclosporine, itraconazole, dronédarone et l'association fixe glécaprévir/pibrentasvir (voir section 4.5).
- Prothèses de valves cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (voir section 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque hémorragique

Le dabigatran éxilate doit être utilisé avec prudence en cas de risque accru de saignement ou d'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Des saignements peuvent survenir à n'importe quel endroit pendant le traitement. Une chute inexplicquée de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou de la pression artérielle doit conduire à la recherche d'un site de saignement.

L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques, mais pour les patients adultes en situation de saignement non contrôlé ou menaçant le pronostic vital, lorsqu'une inversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire, l'agent d'inversion spécifique idarucizumab est disponible. L'hémodialyse peut éliminer le dabigatran. Pour les patients adultes, le sang total frais ou le plasma frais congelé, la concentration de facteur de coagulation (activée ou non), le facteur

VIIa recombinant ou les concentrés plaquettaires sont d'autres options possibles (voir également la section 4.9).

Dans les études cliniques, le dabigatran etexilate a été associé à des taux plus élevés d'hémorragies gastro-intestinales majeures. Un risque accru a été observé chez les personnes âgées (≥ 75 ans) pour le schéma posologique de 150 mg deux fois par jour. D'autres facteurs de risque (voir également le tableau 4) comprennent la comédication avec des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que la présence d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-œsophagien.

Facteurs de risque

Le tableau 4 résume les facteurs susceptibles d'augmenter le risque hémorragique.

Tableau 4 : Facteurs susceptibles d'augmenter le risque hémorragique.

	Facteur de risque
Facteurs pharmacodynamiques et cinétiques	Âge ≥ 75 ans
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran	<p><u>Majeur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Insuffisance rénale modérée chez les patients adultes (30- 50 ml/min CrCL) · Inhibiteurs puissants de la P-gp (voir sections 4.3 et 4.5) - Inhibiteur léger à modéré de la P-gp co-médication (par exemple amiodarone, vérapamil, quinidine et ticagrelor ; voir section 4.5) <p><u>Mineur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Faible poids corporel (< 50 kg) chez les patients adultes
Interactions pharmacodynamiques (voir section 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> · AAS et autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que le clopidogrel · AINS · ISRS ou ISRSN · Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase
Maladies / procédures spéciales risques hémorragiques	<ul style="list-style-type: none"> · Troubles de la coagulation congénitaux ou acquis · Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes · Biopsie récente, traumatisme majeur · Endocardite bactérienne · Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien

Des données limitées sont disponibles chez les patients adultes < 50 kg (voir section 5.2).

L'utilisation concomitante de dabigatran etexilate et d'inhibiteurs de la P-gp n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques mais peut augmenter le risque de saignement (voir section 4.5).

Précautions et gestion du risque hémorragique

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

Évaluation des bénéfices et des risques

La présence de lésions, d'affections, d'interventions et/ou de traitements pharmacologiques (tels que les AINS, les antiplaquettaires, les ISRS et les ISRSN, voir section 4.5), qui augmentent de manière significative le risque d'hémorragie majeure, nécessite une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Le dabigatran etexilate ne doit être administré que si le bénéfice l'emporte sur les risques hémorragiques.

Des données cliniques limitées sont disponibles pour les patients pédiatriques présentant des facteurs de risque, notamment les patients atteints de méningite active, d'encéphalite et d'abcès intracrânien (voir section 5.1). Chez ces patients, le dabigatran etexilate ne doit être administré que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques hémorragiques.

Surveillance clinique étroite

Une surveillance étroite des signes de saignement ou d'anémie est recommandée tout au long de la période de traitement, en particulier si les facteurs de risque sont combinés (voir tableau 4 ci-dessus). Il convient d'être particulièrement prudent dans les cas suivants

Le dabigatran etexilate est administré en même temps que le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine ou la clarithromycine (inhibiteurs de la P-gp) et en particulier dans la survenue de saignements, notamment chez les patients ayant une fonction rénale réduite (voir section 4.5).

Une surveillance étroite des signes de saignement est recommandée chez les patients traités simultanément avec des AINS (voir section 4.5).

Arrêt du dabigatran etexilate

Les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë doivent arrêter le dabigatran etexilate (voir également la section 4.3).

En cas d'hémorragie grave, le traitement doit être interrompu, la source de l'hémorragie doit être recherchée et l'utilisation de l'agent réversible spécifique (idarucizumab) peut être envisagée chez les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse peut éliminer le dabigatran.

Utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons

L'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être envisagée pour prévenir les hémorragies gastro-intestinales. Dans le cas des patients pédiatriques, les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de la pompe à protons doivent être suivies.

Paramètres de coagulation en laboratoire

Bien que ce médicament ne nécessite généralement pas de surveillance de routine des anticoagulants, la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran peut être utile pour détecter une exposition excessivement élevée au dabigatran en présence de facteurs de risques supplémentaires.

Le temps de thrombine dilué (TT), le temps de coagulation de l'écarine (ECT) et le temps de céphaline activé (TCA) peuvent fournir des informations utiles, mais les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la variabilité entre les tests (voir section 5.1). Le test du rapport international normalisé (INR) n'est pas fiable chez les patients sous dabigatran etexilate et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. Par conséquent, les tests INR ne doivent pas être effectués.

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

Tableau 5 : Tests de la coagulation (valeurs résiduelles) pouvant être associés à un risque accru de saignement chez les patients adultes. 84

Test (valeur plancher)	Indication
	SPAF et DVT/PE
TT [ng/mL]	> 200
ECT [x fois la limite supérieure de la normale]	> 3
TCA [x fois la limite supérieure de la normale]	> 2
INR	Ne doit pas être effectué

Utilisation de médicaments fibrinolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu

L'utilisation de médicaments fibrinolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu peut être envisagée si le patient présente un TT, un ECT ou un TCA ne dépassant pas la limite supérieure de la normale (lsn) selon la fourchette de référence locale.

Chirurgie et interventions

Les patients sous dabigatran etexilate subissant une intervention chirurgicale ou des procédures invasives présentent un risque accru de saignement. Par conséquent, les interventions chirurgicales peuvent nécessiter l'arrêt temporaire du dabigatran etexilate.

Les patients peuvent continuer à prendre du dabigatran etexilate pendant le traitement par cardiovertie. Le traitement par dabigatran etexilate (150 mg deux fois par jour) ne doit pas être interrompu chez les patients subissant une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire (voir section 4.2).

La prudence est de mise lorsque le traitement est temporairement interrompu pour des interventions et qu'une surveillance des anticoagulants est justifiée. La clairance du dabigatran chez les patients souffrant d'insuffisance rénale peut être plus longue (voir section 5.2). Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans de tels cas, un test de coagulation (voir rubriques 4.4 et 5.1) peut aider à déterminer si l'hémostase est toujours altérée.

Chirurgie d'urgence ou procédures urgentes

Le dabigatran etexilate doit être temporairement arrêté. Lorsqu'une inversion rapide de l'effet anticoagulant est nécessaire, l'agent d'inversion spécifique (idarucizumab) du dabigatran est disponible pour les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse peut éliminer le dabigatran.

L'interruption du traitement par le dabigatran expose les patients au risque thrombotique de leur maladie sous-jacente. Le traitement par dabigatran etexilate peut être réinitié 24 heures après l'administration d'idarucizumab, si le patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Chirurgie/ interventions en urgence différée

Le dabigatran etexilate doit être temporairement interrompu. Une intervention chirurgicale doit être retardée si possible jusqu'à au moins 12 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut être retardée, le risque de saignement peut être accru. Ce risque de saignement doit être mis en balance avec l'urgence de l'intervention.

Chirurgie programmée

Si possible, le dabigatran etexilate doit être arrêté au moins 24 heures avant les procédures invasives ou chirurgicales. Chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou lors d'une intervention chirurgicale majeure nécessitant une hémostase complète, il convient d'envisager l'arrêt du dabigatran etexilate 2- 4 jours avant l'intervention.

Le tableau 6 résume les règles d'interruption avant les procédures invasives ou chirurgicales pour les patients adultes.

Tableau 6 : Règles d'interruption avant les procédures invasives ou chirurgicales pour les patients adultes.

Fonction rénale (CrCL en ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	Le dabigatran etexilate doit être arrêté avant une intervention chirurgicale programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥ 80	~ 13	2 jours avant	24 heures avant
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 jours avant	1- 2 jours avant
≥ 30- < 50	~ 18	4 jours avant	2- 3 jours avant (> 48 heures)

Les règles d'interruption avant des procédures invasives ou chirurgicales pour les patients pédiatriques sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Règles d'interruption avant des procédures invasives ou chirurgicales pour les patients pédiatriques.

Fonction rénale (DFGe en ml/min/1,73m ²)	Arrêter le dabigatran avant une intervention chirurgicale programmée
> 80	24 heures avant
50- 80	2 jours avant
< 50	Ces patients n'ont pas été étudiés (voir section 4.3).

Anesthésie rachidienne/anesthésie péridurale/ponction lombaire

Des procédures telles que l'anesthésie spinale peuvent nécessiter une fonction hémostatique complète.

Le risque d'hématome spinal ou épidural peut être augmenté en cas de ponction traumatique ou répétée et par l'utilisation prolongée de cathéters épiduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit s'écouler avant l'administration de la première dose de dabigatran etexilate. Ces patients nécessitent une observation fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome spinal ou épidural.

Phase postopératoire

Le traitement par dabigatran etexilate doit être repris ou commencé après la procédure invasive ou l'intervention chirurgicale dès que possible, à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase adéquate ait été établie.

Les patients présentant un risque de saignement ou de surexposition, notamment les patients dont la fonction rénale est réduite (voir également le tableau 4), doivent être traités avec prudence (voir les sections 4.4 et 5.1).

Patients présentant un risque élevé de mortalité chirurgicale et des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques

Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du dabigatran etexilate sont limitées chez ces patients, qui doivent donc être traités avec prudence.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant des taux élevés d'enzymes hépatiques > 2 ULN ont été exclus des principales études. Aucune expérience de traitement n'étant disponible pour cette sous-population de patients, l'utilisation du

dabigatran etexilate n'est pas recommandée dans cette population. L'insuffisance hépatique ou les maladies hépatiques susceptibles d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir section 4.3).

Interaction avec les inducteurs de la P-gp

L'administration concomitante d'inducteurs de la P-gp devrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran et doit être évitée (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux à action directe (AOD), y compris le dabigatran etexilate, ne sont pas recommandés pour les patients ayant des antécédents de thrombose et chez qui un syndrome antiphospholipide a été diagnostiqué. En particulier chez les patients triplement positifs (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipine et les anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux accrus d'événements thrombotiques récurrents par rapport au traitement par antagoniste de la vitamine K.

Infarctus du myocarde (IM)

Dans l'étude de phase III RE-LY (SPAF, voir section 5.1), le taux global d'infarctus du myocarde était de 0,82, 0,81 et 1,5 %.

0,64 % / an pour le dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour, le dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour et la warfarine, respectivement, soit une augmentation du risque relatif pour le dabigatran de 29 % et 27 % par rapport à la warfarine. Indépendamment du traitement, le risque absolu d'infarctus le plus élevé a été observé dans les sous-groupes suivants, avec un risque relatif similaire : patients ayant déjà subi un infarctus, patients ≥ 65 ans souffrant soit de diabète, soit d'une maladie coronarienne, patients ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche < 40 %, et patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré. En outre, un risque plus élevé d'infarctus a été observé chez les patients prenant simultanément de l'AAS et du clopidogrel ou du clopidogrel seul.

Dans les trois études de phase III contrôlées et actives sur la TVP et l'EP, un taux plus élevé d'IM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate que chez ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % contre 0,2 % dans les études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; et 0,8 % contre 0,1 % dans l'étude à long terme RE-MEDY. L'augmentation était statistiquement significative dans cette étude ($p=0,022$).

Dans l'étude RE-SONATE, qui comparait le dabigatran etexilate au placebo, le taux d'infarctus était de 0,1 % pour les patients ayant reçu le dabigatran etexilate et 0,2 % pour les patients ayant reçu le placebo.

Patients cancéreux actifs (DVT/PE, TEV pédiatrique)

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies pour les patients atteints de TVP ou d'EP et souffrant d'un cancer actif. Il existe des données limitées sur l'efficacité et la sécurité pour les patients pédiatriques atteints d'un cancer actif.

Population pédiatrique

Pour certains patients pédiatriques très spécifiques, par exemple les patients souffrant d'une maladie de l'intestin grêle où l'absorption peut être affectée, l'utilisation d'un anticoagulant administré par voie parentérale doit être envisagée.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions avec les transporteurs

Le dabigatran etexilate est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (voir tableau 8) devrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran.

Sauf indication contraire, une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie) est nécessaire lorsque le dabigatran est administré en association avec des inhibiteurs puissants de la P-gp. Des réductions de dose peuvent être nécessaires en cas d'association avec certains inhibiteurs de la P-gp (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1).

Tableau 8 : Interactions entre les transporteurs.

<u>Inhibiteurs de la P-gp</u>	
<i>Utilisation concomitante contre-indiquée (voir section 4.3)</i>	
Kétoconazole	Le kétoconazole a augmenté les valeurs de l' $ASC_{0-\infty}$ et de la C_{max} du dabigatran total de 2,38 fois et de 1,5 fois celles de l' $ASC_{0-\infty}$. 2,35 fois, respectivement, après une dose orale unique de 400 mg, et de 2,53 fois et de 2,50 fois, respectivement, après une dose orale unique de 400 mg. 2,49 fois, respectivement, après une administration orale multiple de 400 mg de kétoconazole une fois par jour.
Dronédarone	Lorsque le dabigatran etexilate et la dronédarone ont été administrés en même temps, la dose totale de dabigatran etexilate et de dronédarone a été réduite de moitié. Les valeurs de l' $AUC_{0-\infty}$ et de la C_{max} du dabigatran ont augmenté d'environ 2,4 fois et 2,3 fois, respectivement, après l'administration de doses multiples de 400 mg de dronédarone bid, et d'environ 2,1 fois et 1,9 fois, respectivement, après l'administration d'une dose unique de 400 mg.
Itraconazole, Cyclosporine	Sur la base des résultats <i>in vitro</i> , on peut s'attendre à un effet similaire à celui du kétoconazole.
Glecaprevir / pibrentasvir	L'utilisation concomitante du dabigatran etexilate et de la combinaison à dose fixe du Il a été démontré que les inhibiteurs de la P-gp glecaprevir/pibrentasvir augmentent l'exposition au dabigatran et peuvent accroître le risque de saignement.
<u>L'utilisation concomitante n'est pas recommandée</u>	
Tacrolimus	Le tacrolimus s'est avéré <i>in vitro</i> avoir un niveau similaire d'effet inhibiteur sur les récepteurs P-gp que celle observée avec l'itraconazole et la ciclosporine. Le dabigatran etexilate n'a pas fait l'objet d'études cliniques en association avec le tacrolimus. Cependant, des données cliniques limitées avec le un autre substrat de la P-gp (évérolimus) suggèrent que l'inhibition de la P-gp par le tacrolimus est plus faible que celle observée avec les inhibiteurs puissants de la P-gp.
<u>Précautions à prendre en cas d'utilisation concomitante (voir sections 4.2 et 4.4)</u>	
Verapamil	Lorsque le dabigatran etexilate (150 mg) a été administré en même temps que le vérapamil par voie orale, le taux de C_{max} et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'ampleur de ce changement varie en fonction du moment de l'administration et de la formulation du vérapamil (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'augmentation la plus importante de l'exposition au dabigatran a été observée avec la première dose d'une formulation à libération immédiate de vérapamil administrée une heure avant la prise de dabigatran etexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 2,8 fois et de l'AUC d'environ 1,5 fois). 2,5 fois). L'effet a diminué progressivement avec l'administration d'un formulation à libération prolongée (augmentation de la C_{max} d'environ 1,9 fois et de l'AUC d'environ 1,5 fois). 1,7 fois) ou l'administration de doses multiples de vérapamil (augmentation de la C_{max} de d'environ 1,6 fois et l'ASC d'environ 1,5 fois). Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le vérapamil a été administré 2 heures après le dabigatran etexilate (augmentation de la C_{max} d'environ 1,1 fois et de l'AUC d'environ 1,5 fois). 1,2 fois). Ceci s'explique par l'absorption complète du dabigatran après 2 heures.

Amiodarone	Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en même temps qu'une dose orale unique de 600 mg d'amiodarone, l'étendue et la vitesse d'absorption de l'amiodarone et de son métabolite actif, la DEA, sont restées essentiellement inchangées. L'ASC et la C_{max} du dabigatran ont été multipliées par 1,6 et 1,5 respectivement. Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, le risque d'interaction peut exister pendant des semaines après l'arrêt de l'amiodarone (voir sections 4.2 et 4.4).
Quinidine	La quinidine a été administrée à raison de 200 mg toutes les 2 heures jusqu'à une dose totale de 1 000 mg. Le dabigatran etexilate a été administré deux fois par jour pendant trois jours consécutifs, le troisième jour avec ou sans quinidine. L' $AUC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran ont été multipliées en moyenne par 1,53 et 1,56, respectivement, en cas d'administration concomitante de quinidine (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Clarithromycine	Lorsque la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a été administrée en même temps que la dabigatran etexilate chez des volontaires sains, augmentation de l'aire sous la courbe d'environ 1,19 fois et de l'aire sous la courbe d'environ 2,5 fois. On a observé une augmentation de la C_{max} d'environ 1,15 fois.
Ticagrelor	Lorsqu'une dose unique de 75 mg de dabigatran etexilate a été administrée en même temps qu'une dose de 75 mg de dabigatran etexilate. Après l'administration simultanée d'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor, l'ASC et la C_{max} du dabigatran ont été multipliées par 1,73 et 1,95, respectivement. Après l'administration de doses multiples de 90 mg de ticagrelor deux fois par jour, l'exposition au dabigatran est multipliée par 1,56 et 1,46 pour la C_{max} et l'ASC, respectivement. L'administration concomitante d'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor et de 110 mg de dabigatran etexilate (à l'état d'équilibre) a augmenté l' $AUC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran de 1,49 fois et 1,65 fois, respectivement, par rapport au dabigatran etexilate administré par voie intraveineuse. seul. Lorsqu'une dose de charge de 180 mg de ticagrelor a été administrée 2 heures après 110 mg de dabigatran etexilate (à l'état d'équilibre), l'augmentation de l' $AUC_{\tau,ss}$ et de la $C_{max,ss}$ du dabigatran a été réduite à 1,27 fois et 1,23 fois, respectivement, par rapport au dabigatran etexilate administré seul. Cette prise échelonnée est l'administration recommandée pour commencer le ticagrelor avec une dose de charge. L'administration concomitante de 90 mg de ticagrelor b.i.d. (dose d'entretien) et de 110 mg de dabigatran etexilate ont augmenté l' $AUC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ ajustées du dabigatran. 1,26 fois et 1,29 fois, respectivement, par rapport au dabigatran etexilate administré par voie intraveineuse. seul.
Posaconazole	Le posaconazole inhibe également la P-gp dans une certaine mesure, mais n'a pas fait l'objet d'études cliniques. La prudence est de mise lorsque le dabigatran etexilate est administré en même temps que le posaconazole.
Inducteurs de la P-gp	
<i>L'utilisation concomitante doit être évitée.</i>	
par exemple la rifampicine, Millepertuis (Hypericum perforatum), carbamazépine ou phénytoïne	L'administration concomitante devrait entraîner une diminution de la dose de dabigatran concentrations. Prédosage de la rifampicine, inducteur de la sonde, à raison de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours, le pic total de dabigatran et l'exposition totale ont diminué de 65,5 % et 67 %, respectivement. L'effet inducteur s'est atténué, de sorte que l'exposition au dabigatran était proche de la référence au 7e jour après l'arrêt du traitement par la rifampicine. Aucune augmentation supplémentaire de la biodisponibilité n'a été observée après 7 jours supplémentaires.

<u>Inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir</u>	
<i>L'utilisation concomitante n'est pas recommandée</i>	
par exemple, le ritonavir et ses combinaisons avec d'autres protéases inhibiteurs	Ils affectent la P-gp (soit en tant qu'inhibiteur, soit en tant qu'inducteur). Ils n'ont pas été étudiés et ne sont donc pas recommandés pour un traitement concomitant avec le dabigatran etexilate.
<u>Substrat de la P-gp</u>	
Digoxine	Dans une étude menée auprès de 24 sujets sains, aucune modification de l'exposition à la digoxine et aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition au dabigatran n'ont été observées lorsque l'etexilate de dabigatran était administré en même temps que la digoxine.

Médicaments anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

Il n'y a pas d'expérience ou seulement une expérience limitée avec les traitements suivants qui peuvent augmenter le risque de saignement lorsqu'ils sont utilisés en même temps que le dabigatran etexilate : les anticoagulants tels que l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de faible poids moléculaire (HBPM), et les dérivés de l'héparine (fondaparinux, désirudine), les médicaments thrombolytiques, et les antagonistes de la vitamine K, le rivaroxaban ou d'autres anticoagulants oraux (voir section 4.3), et les médicaments antiagrégants plaquettaires tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la ticlopidine, le prasugrel, le ticagrelor, le dextran et la sulfpyrazone (voir section 4.4).

Les données recueillies dans l'étude de phase III RE-LY (voir section 5.1) ont permis d'observer que l'utilisation concomitante d'autres anticoagulants oraux ou parentéraux augmente d'environ 2,5 fois les taux d'hémorragies majeures avec le dabigatran etexilate et la warfarine, principalement dans les situations de passage d'un anticoagulant à l'autre (voir section 4.3). En outre, l'utilisation concomitante d'antiplaquettaires, d'AAS ou de clopidogrel double approximativement les taux d'hémorragies majeures avec le dabigatran etexilate et la warfarine (voir section 4.4).

L'HNF peut être administrée aux doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central ou lors d'une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire (voir section 4.3).

Tableau 9 : Interactions avec les anticoagulants et les médicaments antiagrégants plaquettaires.

AINS	Il a été démontré que les AINS administrés pour une analgésie de courte durée n'étaient pas associés à des effets indésirables. ont augmenté le risque de saignement lorsqu'ils sont administrés en association avec le dabigatran etexilate. Lors de l'utilisation chronique dans l'étude RE-LY, les AINS ont augmenté le risque de saignement d'environ 50 % à la fois avec le dabigatran etexilate et la warfarine.
Clopidogrel	Chez de jeunes volontaires masculins en bonne santé, l'administration concomitante de dabigatran L'association du dabigatran etexilate et du clopidogrel n'a pas entraîné d'allongement supplémentaire des temps de saignement capillaire par rapport au clopidogrel en monothérapie. En outre, l'AUC τ_{ss} et la C $_{max,ss}$ du dabigatran et les mesures de la coagulation pour l'effet du dabigatran ou l'inhibition de l'agrégation plaquettaire comme mesure de l'effet du clopidogrel sont restées essentiellement inchangées par rapport au traitement combiné et aux monothérapies respectives. Avec une dose de charge de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel, l'AUC τ_{ss} et la C $_{max,ss}$ du dabigatran ont augmenté d'environ 30- 40 % (voir rubrique 4.4).

ASA	L'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour peut augmenter le risque d'infection par le dabigatran. Le risque de saignement est passé de 12 % à 18 % et 24 % avec 81 mg et 325 mg d'AAS.
HBPM	L'utilisation concomitante d'HBPM, telles que l'énoxaparine et le dabigatran etexilate, n'a pas été spécifiquement étudiée. Après le passage d'un traitement de 3 jours par 40 mg d'énoxaparine une fois par jour par voie s.c., 24 heures après la dernière dose d'énoxaparine, l'exposition au dabigatran était légèrement inférieure à celle observée après l'administration de dabigatran etexilate (dose unique de 220 mg) en monothérapie. Une activité anti-FXa/FIIa plus élevée a été observée après l'administration de dabigatran etexilate avec un prétraitement à l'énoxaparine qu'après un traitement au dabigatran etexilate seul. Ce phénomène est considéré comme étant dû à l'effet de report du traitement par l'énoxaparine et n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. Les autres tests anticoagulants liés au dabigatran n'ont pas été modifiés de manière significative par le prétraitement à l'énoxaparine.

Autres interactions

Tableau 10 : Autres interactions.

<u>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN)</u>	
ISRS, ISRSN	Les ISRS et les ISRSN ont augmenté le risque de saignement dans l'étude RE-LY dans tous les groupes de traitement
<u>Substances influençant le pH gastrique</u>	
Pantoprazole	Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en même temps que le pantoprazole, une diminution de l'ASC du dabigatran d'environ 30 % a été observée. Le pantoprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été administrés en même temps que le dabigatran etexilate dans des études cliniques, et le traitement concomitant par IPP n'a pas semblé réduire l'efficacité du dabigatran etexilate.
Ranitidine	L'administration de ranitidine en même temps que le dabigatran etexilate n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur le degré d'absorption du dabigatran.

Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran

Le dabigatran etexilate et le dabigatran ne sont pas métabolisés par le système du cytochrome P450 et n'ont pas d'effets secondaires.

des effets *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P450 humain. Par conséquent, on ne s'attend pas à des interactions médicamenteuses avec le dabigatran.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que sur des adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse pendant le traitement par dabigatran etexilate.

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation du dabigatran etexilate chez les femmes enceintes sont limitées. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir section 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

Le dabigatran etexilate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

L'allaitement

Il n'existe pas de données cliniques sur l'effet du dabigatran sur les nourrissons pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par dabigatran etexilate.

Fertilité

Aucune donnée humaine n'est disponible.

Dans les études animales, un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation de la perte pré-implantatoire à 70 mg/kg (ce qui représente un niveau d'exposition plasmatique 5 fois plus élevé que chez les patients). Aucun autre effet sur la fertilité féminine n'a été observé. Il n'y a pas eu d'influence sur la fertilité masculine. À des doses toxiques pour les mères (représentant un niveau d'exposition plasmatique 5 à 10 fois supérieur à celui des patients), une diminution du poids corporel du fœtus et de la viabilité embryofœtale ainsi qu'une augmentation des variations fœtales ont été observées chez les rats et les lapins. Dans l'étude pré- et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois supérieur à celui observé chez les patients).

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

Le dabigatran etexilate n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le dabigatran etexilate a été évalué dans des études cliniques chez environ 64 000 patients, dont environ 35 000 ont été traités par le dabigatran etexilate. Au total, 22 % des patients atteints de fibrillation auriculaire et traités pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques (traitement à long terme jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour la prévention de la TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention de la TVP/EP ont présenté des effets indésirables.

Les événements les plus fréquemment rapportés sont les saignements, qui se sont produits dans environ 16,6 % des cas chez les patients atteints de fibrillation auriculaire traités à long terme pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques, et dans 14,4 % des cas chez les patients adultes traités pour une TVP ou une EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients de l'étude RE-MEDY sur la prévention de la TVP/de l'EP (patients adultes) et chez 10,5 % des patients de l'étude RE-SONATE sur la prévention de la TVP/de l'EP (patients adultes).

Étant donné que les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et que les événements hémorragiques sont répartis sur plusieurs classes de systèmes d'organes (SOC), une description sommaire des hémorragies majeures et de toutes les hémorragies est ventilée par indication et est fournie dans les tableaux 12- 15 ci-dessous.

Bien que peu fréquents dans les études cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, quelle que soit leur localisation, peuvent entraîner des conséquences invalidantes, menaçant le pronostic vital, voire fatales.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 11 présente les effets indésirables identifiés dans les études et les données de pharmacovigilance dans l'indication prévention de l'accident vasculaire cérébral thromboembolique et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, traitement de la TVP/ EP et prévention de la TVP/ EP. Ils sont classés par classe de système-organe (SOC) et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), non connu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 11 : Effets indésirables.

	Fréquence	
SOC / Durée préférée.	Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire	Traitement et prévention de la TVP/EP
Troubles du système sanguin et lymphatique		
Anémie	Communs	Peu courant
Diminution de l'hémoglobine	Peu courant	Non connu
Thrombocytopénie	Peu courant	Rare
Diminution de l'hématocrite	Rare	Non connu
Neutropénie	Non connu	Non connu
Agranulocytose	Non connu	Non connu
Trouble du système immunitaire		
Hypersensibilité aux médicaments	Peu courant	Peu courant
Éruption	Peu courant	Peu courant
Prurit	Peu courant	Peu courant
Réaction anaphylactique	Rare	Rare
Œdème de Quincke	Rare	Rare
Urticaire	Rare	Rare
Bronchospasme	Non connu	Non connu
Troubles du système nerveux		
Hémorragie intracrânienne	Peu courant	Rare
Troubles vasculaires		
Hématome	Peu courant	Peu courant
Hémorragie	Peu courant	Peu courant
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Epistaxis	Communs	Communs
Hémoptysie	Peu courant	Peu courant
Troubles gastro-intestinaux		
Hémorragie gastro-intestinale	Communs	Communs
Douleur abdominale	Communs	Peu courant
Diarrhée	Communs	Peu courant
Dyspepsie	Communs	Communs
Nausées	Communs	Peu courant
Hémorragie rectale	Peu courant	Communs
Hémorragie hémorroïdaire	Peu courant	Peu courant
Ulcère gastro-intestinal, y compris ulcère de l'œsophage	Peu courant	Peu courant
Gastro-œsophagite	Peu courant	Peu courant
Reflux gastro-œsophagien	Peu courant	Peu courant
Vomissements	Peu courant	Peu courant
Dysphagie	Peu courant	Rare
Troubles hépatobiliaires		
Fonction hépatique anormale/ Test de la fonction hépatique	Peu courant	Peu courant
Alanine aminotransférase accrue	Peu courant	Peu courant
Aspartate aminotransférase accrue	Peu courant	Peu courant

Augmentation des enzymes hépatiques	Rare	Peu courant
Hyperbilirubinémie	Rare	Non connu
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Hémorragie cutanée	Communs	Communs
Alopécie	Non connu	Non connu
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Hémarthrose	Rare	Peu courant
Troubles rénaux et urinaires		
Hémorragie génito-urologique, y compris l'hématurie	Communs	Communs
Troubles généraux et conditions du site de l'administration		
Hémorragie au point d'injection	Rare	Rare
Hémorragie au niveau du cathéter	Rare	Rare
Blessures, empoisonnements et complications procédurales		
Hémorragie traumatique	Rare	Peu courant
Hémorragie au niveau de l'incision	Rare	Rare

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions hémorragiques

En raison de son mode d'action pharmacologique, l'utilisation du dabigatran etexilate peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou manifeste de tout tissu ou organe. Les signes, les symptômes et la gravité (y compris l'issue fatale) varient en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Dans les études cliniques, les saignements des muqueuses (par exemple gastro-intestinales, génito-urinaires) ont été observés plus fréquemment au cours d'un traitement à long terme par le dabigatran etexilate qu'au cours d'un traitement par AVK. Ainsi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire de l'hémoglobine et de l'hématocrite sont utiles pour détecter les saignements occultes. Le risque d'hémorragie peut être accru dans certains groupes de patients, par exemple les patients présentant une insuffisance rénale modérée et/ou recevant un traitement concomitant affectant l'hémostase ou des inhibiteurs puissants de la P-gp (voir section 4.4 Risque hémorragique). Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, des vertiges, des céphalées ou un gonflement inexpliqué, une dyspnée et un choc inexpliqué.

Des complications hémorragiques connues, telles que le syndrome des loges et l'insuffisance rénale aiguë due à l'hypoperfusion et à la néphropathie liée aux anticoagulants chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposants, ont été rapportées pour le dabigatran etexilate. Par conséquent, la possibilité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de l'état de tout patient anticoagulé. Pour les patients adultes, un agent d'inversion spécifique du dabigatran, l'idarucizumab, est disponible en cas d'hémorragie incontrôlable (voir section 4.9).

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (SPAF)

Le tableau 12 présente les événements hémorragiques ventilés en saignements majeurs et en saignements quelconques dans l'étude pivot testant la prévention des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques et des embolies systémiques chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire.

Tableau 12 : Événements hémorragiques dans une étude testant la prévention des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022

Hémorragie majeure	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Hémorragie intracrânienne	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Hémorragie gastro-	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Hémorragie fatale	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Saignement mineur	1 566 (13.16 %)	1 787 (14.85 %)	1 931 (16.37 %)
Tout saignement	1 759 (14.78 %)	1 997 (16.60 %)	2 169 (18.39 %)

Les sujets randomisés pour recevoir 110 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour ou 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement plus faible de saignements mettant en jeu le pronostic vital et d'hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine [$p < 0,05$]. Les deux dosages de dabigatran etexilate présentaient également un taux de saignement total inférieur de manière statistiquement significative. Les sujets randomisés pour recevoir 110 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour présentaient un risque significativement plus faible de saignements majeurs par rapport à la warfarine (rapport de risque de 0,81 [$p=0,0027$]). Les sujets randomisés pour recevoir 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour présentaient un risque significativement plus élevé de saignements gastro-intestinaux majeurs par rapport à la warfarine (rapport de risque de 1,48 [$p=0,0005$]). Cet effet a été observé principalement chez les patients ≥ 75 ans. Le bénéfice clinique du dabigatran en termes de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques et de diminution du risque d'HIC par rapport à la warfarine est préservé dans les sous-groupes individuels, par exemple en cas d'insuffisance rénale, d'âge, d'utilisation concomitante de médicaments tels que des antiplaquettaires ou des inhibiteurs de la P-gp. Si certains sous-groupes de patients présentent un risque accru d'hémorragie majeure lorsqu'ils sont traités par un anticoagulant, l'excès de risque hémorragique du dabigatran est dû aux hémorragies gastro-intestinales, généralement observées au cours des 3- 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement par le dabigatran etexilate.

Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez les adultes (traitement de la TVP/ EP)

Le tableau 13 présente les événements hémorragiques survenus dans les études pivots groupées RECOVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la TVP et de l'EP. Dans les études regroupées, les critères primaires de sécurité, à savoir les saignements majeurs, les saignements majeurs ou cliniquement pertinents et tous les saignements, étaient significativement inférieurs à ceux de la warfarine à un niveau alpha nominal de 5 %.

Tableau 13 : Événements hémorragiques dans les études RE-COVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la TVP et de l'EP.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois quotidien	Warfarine	Rapport de risque vs. warfarine (intervalle de confiance à 95 %)
Patients inclus dans l'étude de sécurité	2 456	2 462	
Événements hémorragiques	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Intracrânienne Saignement	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)
Hémorragie gastro- intestinale majeure	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)
Danger de mort saigner	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Hémorragie majeure événements/saignements cliniquement pertinents	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Tout saignement	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Toute hémorragie gastro-intestinale	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Les événements hémorragiques pour les deux traitements sont comptés à partir de la première prise de dabigatran etexilate ou de warfarine après l'arrêt du traitement parentéral (période de traitement oral uniquement). Cela inclut tous les événements hémorragiques survenus pendant le traitement par dabigatran etexilate. Tous les événements hémorragiques survenus pendant le traitement à la warfarine sont inclus, à l'exception de ceux survenus pendant la période de chevauchement entre la warfarine et le traitement parentéral.

Le tableau 14 présente les événements hémorragiques survenus dans l'étude pivot RE-MEDY testant la prévention de la TVP et de l'EP. Certains événements hémorragiques (MBEs/CRBEs ; toute hémorragie) étaient significativement plus faibles à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant le dabigatran etexilate par rapport à ceux recevant la warfarine.

Tableau 14 : Événements hémorragiques dans l'étude RE-MEDY testant la prévention de la TVP et de l'EP.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine	Rapport de risque vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	1 430	1 426	
Événements hémorragiques	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Hémorragie intracrânienne	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Non calculable*
Hémorragie gastro-intestinale majeure	4 (0.3%)	8 (0.5%)	Non calculable*
Danger de mort saigner	1 (0.1 %)	3 (0.2 %))	Non calculable*
Hémorragie majeure /saignements cliniquement	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 (0.41, 0.72)
Tout saignement	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Saignements gastro-intestinaux	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

*RH non estimable car il n'y a pas d'événement dans l'une ou l'autre des cohortes/traitement

Le tableau 15 présente les événements hémorragiques survenus dans l'étude pivot RE-SONATE testant la prévention de la TVP et de l'EP. Le taux de la combinaison d'EMBC/EBCR et le taux de toute hémorragie étaient significativement plus faibles à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant le placebo par rapport à ceux recevant le dabigatran etexilate.

Tableau 15 : Événements hémorragiques dans l'étude RE-SONATE testant la prévention de la TVP et de l'EP.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo	Rapport de risque vs placebo (intervalle de confiance à 95 %)
Patients traités	684	659	
Événements hémorragiques majeurs	2 (0.3 %)	0	Non calculable*
Hémorragie intracrânienne	0	0	Non calculable*
Hémorragie gastro-intestinale majeure	2 (0.3%)	0	Non calculable*

Mise en danger de la vie du patient	0	0	Non calculable*
Hémorragie majeure/clinique saignements importants	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Tout saignement	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Saignements gastro-intestinaux	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

*RH non estimable car il n'y a pas d'événement dans l'un ou l'autre traitement

Agranulocytose et neutropénie

L'agranulocytose et la neutropénie ont été signalées très rarement au cours de l'utilisation du dabigatran etexilate après l'autorisation de mise sur le marché. Étant donné que les effets indésirables sont signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible de déterminer leur fréquence de manière fiable. Le taux de notification a été estimé à 7 événements pour 1 million de patients-années pour l'agranulocytose et à 5 événements pour 1 million de patients-années pour la neutropénie.

Population pédiatrique

La sécurité du dabigatran etexilate dans le traitement de la TEV et la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques a été étudiée dans deux études de phase III (DIVERSITY et 1160.108). Au total, 328 patients pédiatriques ont été traités par dabigatran etexilate. Les patients ont reçu des doses adaptées à leur âge et à leur poids d'une formulation de dabigatran etexilate adaptée à leur âge.

Globalement, le profil de sécurité chez les enfants devrait être le même que chez les adultes.

Au total, 26% des patients pédiatriques traités par dabigatran etexilate pour une TEV et pour la prévention d'une TEV récurrente ont présenté des effets indésirables.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 16 présente les effets indésirables identifiés dans les études portant sur le traitement de la TEV et de l'hypertension artérielle.

la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques. Ils sont classés selon les rubriques Système Organe

Classe (SOC) et fréquence selon la convention suivante : très commun ($\geq 1/10$), commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu commun ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 16 : Effets indésirables.

	Fréquence
SOC / Durée préférée.	Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques
Troubles du système sanguin et lymphatique	
Anémie	Communs
Diminution de l'hémoglobine	Peu courant
Thrombocytopénie	Communs
Diminution de l'hématocrite	Peu courant
Neutropénie	Peu courant
Agranulocytose	Non connu
Trouble du système immunitaire	
Hypersensibilité aux médicaments	Peu courant
Éruption	Communs
Prurit	Peu courant
Réaction anaphylactique	Non connu

Œdème de Quincke	Non connu
Urticaire	Communs
Bronchospasme	Non connu
Troubles du système nerveux	
Hémorragie intracrânienne	Peu courant
Troubles vasculaires	
Hématome	Communs
Hémorragie	Non connu
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Epistaxis	Communs
Hémoptysie	Peu courant
Troubles gastro-intestinaux	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu courant
Douleur abdominale	Peu courant
Diarrhée	Communs
Dyspepsie	Communs
Nausées	Communs
Hémorragie rectale	Peu courant
Hémorragie hémorroïdaire	Non connu
Ulcère gastro-intestinal, y compris ulcère de l'œsophage	Non connu
Gastro-œsophagite	Peu courant
Reflux gastro-œsophagien	Communs
Vomissements	Communs
Dysphagie	Peu courant
Troubles hépatobiliaires	
Fonction hépatique anormale/ Foie fonction Test anormal	Non connu
Augmentation de l'alanine	Peu courant
Augmentation de l'aspartate	Peu courant
Augmentation des enzymes hépatiques	Communs
Hyperbilirubinémie	Peu courant
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Hémorragie cutanée	Peu courant
Alopécie	Communs
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Hémarthrose	Non connu
Troubles rénaux et urinaires	
Hémorragie génito-urologique, y compris l'hématurie	Peu courant
Troubles généraux et conditions du site de l'administration	
Hémorragie au point d'injection	Non connu
Hémorragie au niveau du cathéter	Non connu
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	
Hémorragie traumatique	Peu courant
Hémorragie au niveau de l'incision	Non connu

Réactions hémorragiques

Dans les deux études de phase III portant sur le traitement de la TEV et la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques, 7 patients au total (2,1 %) ont présenté un événement hémorragique majeur, 5 patients (1,5 %) un événement hémorragique non majeur cliniquement pertinent et 75 patients (22,9 %) un événement hémorragique mineur. La fréquence des événements hémorragiques était globalement plus élevée dans le groupe d'âge le plus élevé (12 à < 18 ans : 28,6%) que dans les groupes d'âge plus jeunes (naissance à < 2 ans : 23,3% ; 2 à < 12 ans : 16,2%). Les hémorragies majeures ou graves, quelle que soit leur localisation, peuvent avoir des conséquences invalidantes, menaçant le pronostic vital, voire fatales.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9 Surdosage

Des doses de dabigatran etexilate supérieures à celles recommandées exposent le patient à un risque accru de saignement.

En cas de suspicion de surdosage, des tests de coagulation peuvent aider à déterminer le risque de saignement (voir sections

4.4 et 5.1). Un test quantitatif calibré du TT ou des mesures répétitives du TT permettent de prédire le moment où certains niveaux de dabigatran seront atteints (voir section 5.1), également dans le cas où des mesures supplémentaires, par exemple une dialyse, ont été mises en place.

Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'interruption du traitement par dabigatran etexilate. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse adéquate doit être maintenue. Le dabigatran étant faiblement lié aux protéines, il peut être dialysé ; l'expérience clinique est limitée pour démontrer l'utilité de cette approche dans les études cliniques (voir section 5.2).

Prise en charge des complications hémorragiques

En cas de complications hémorragiques, le traitement par dabigatran etexilate doit être interrompu et la source du saignement doit être recherchée. En fonction de la situation clinique, un traitement de soutien approprié, tel que l'hémostase chirurgicale et le remplacement du volume sanguin, doit être entrepris à la discrétion du prescripteur.

Pour les patients adultes dans les situations où une inversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire, l'agent d'inversion spécifique (idarucizumab) antagonisant l'effet pharmacodynamique du dabigatran est disponible. L'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques (voir section 4.4).

Les concentrés de facteur de coagulation (activés ou non) ou le facteur VIIa recombinant peuvent être pris en compte. Certaines données expérimentales confirment le rôle de ces médicaments dans l'inversion de l'effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilité en clinique et sur le risque possible de thromboembolie rebond sont très limitées. Les tests de coagulation peuvent devenir peu fiables après l'administration de concentrés de facteurs de coagulation suggérés. Il convient d'être prudent lors de l'interprétation de ces tests. L'administration de concentrés plaquettaires doit également être envisagée en cas de thrombocytopenie ou d'utilisation de médicaments antiplaquettaires à longue durée d'action. Tout traitement symptomatique doit être administré selon l'appréciation du médecin.

En fonction des disponibilités locales, la consultation d'un expert en coagulation doit être envisagée en cas de saignements importants.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

B01AE07.

Mécanisme d'action

Le dabigatran etexilate est un promédicament de petite molécule qui ne présente aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par l'estérase dans le plasma et le foie. Le dabigatran est un puissant inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine et constitue le principal principe actif dans le plasma.

Comme la thrombine (sérine protéase) permet la conversion du fibrinogène en fibrine au cours de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche le développement d'un thrombus. Le dabigatran inhibe la thrombine, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Effets pharmacodynamiques

Des études animales *in vivo* et *ex vivo* ont démontré l'efficacité antithrombotique et l'activité anticoagulante du dabigatran après administration intraveineuse et du dabigatran etexilate après administration orale dans divers modèles animaux de thrombose.

Il existe une corrélation claire entre la concentration plasmatique de dabigatran et le degré d'effet anticoagulant d'après les études de phase II. Le dabigatran prolonge le temps de thrombine (TT), le TCE et le TCA.

Le test quantitatif calibré de TT dilué (TT) fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran qui peut être comparée aux concentrations plasmatiques attendues de dabigatran. Lorsque le test TT calibré donne un résultat de concentration plasmatique de dabigatran égal ou inférieur à la limite de quantification, un test de coagulation supplémentaire tel que le TT, l'ECT ou l'TCA doit être envisagé.

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

Le test du TCA est largement disponible et fournit une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le test du TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté à une quantification précise de l'effet anticoagulant, en particulier à des concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Bien que les valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence, une valeur élevée du TCA indique que le patient est anticoagulé.

En général, on peut supposer que ces mesures de l'activité anticoagulante peuvent refléter les niveaux de dabigatran et fournir des indications pour l'évaluation du risque hémorragique, c'est-à-dire qu'un dépassement du 90^e percentile des niveaux minimaux de dabigatran ou d'un test de coagulation tel que le TCA mesuré au niveau minimal (pour les seuils du TCA, voir section 4.4, tableau 5) est considéré comme étant associé à un risque accru d'hémorragie.

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (SPAF)

La moyenne géométrique de la concentration plasmatique maximale de dabigatran à l'état d'équilibre, mesurée environ 2 heures après l'administration de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour, était de 175 ng/ml, avec un intervalle de 117- 275 ng/ml (25^e- intervalle du 75^e percentile). La moyenne géométrique de la concentration minimale de dabigatran, mesurée à la fin de l'intervalle posologique le matin (c'est-à-dire 12 heures après la dose de 150 mg de dabigatran administrée le soir), était en moyenne de 91,0 ng/ml, avec un intervalle de 61,0- 143 ng/ml (25^e- intervalle du 75^e percentile).

Pour les patients atteints de FANV traités pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques avec 150 mg d'etexilate de dabigatran deux fois par jour,

- le 90^e percentile des concentrations plasmatiques de dabigatran mesurées au creux de la vague (10- 16 heures après la dose précédente) était d'environ 200 ng/mL,
- un ECT au creux (10- 16 heures après la dose précédente), élevé d'environ 3 fois la limite supérieure de la normale se réfère au 90^{ème} percentile observé de la prolongation de l'ECT de 103 secondes,
- un rapport TCA supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (allongement du TCA d'environ 80 secondes), à son niveau le plus bas (10- 16 heures après la dose précédente) reflète le 90^e percentile des observations.

Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez les adultes (TVP/EP)

Chez les patients traités pour une TVP et une EP avec 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration minimale de dabigatran, mesurée dans les 10 à 16 heures suivant la dose, à la fin de l'intervalle de dosage (c'est-à-dire 12 heures après la dose du soir de 150 mg de dabigatran), était de 59,7 ng/ml, avec un intervalle de 38,6- 94,5 ng/ml (25th- 75th intervalle de percentile). Pour le traitement de la TVP et de l'EP, avec 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour,

- le percentile 90th des concentrations plasmatiques de dabigatran mesurées au niveau minimal (10- 16 heures après la dose précédente) était d'environ 146 ng/ml,
- un ECT au creux (10- 16 heures après la dose précédente), élevé d'environ 2,3 fois par rapport à la ligne de base se réfère au percentile 90th observé de la prolongation de l'ECT de 74 secondes,
- le percentile 90th du TCA au niveau le plus bas (10- 16 heures après la dose précédente) était de 62 secondes, ce qui correspondrait à une multiplication par 1,8 par rapport à la valeur de base.

Chez les patients traités pour la prévention des récurrences de TVP et d'EP avec 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour, aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible.

Efficacité et sécurité cliniques

Origine ethnique

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

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque

Les preuves cliniques de l'efficacité du dabigatran etexilate proviennent de l'étude RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), une étude multicentrique, multinationale, randomisée en groupes parallèles, portant sur deux doses en aveugle de dabigatran etexilate (110 mg et 150 mg deux fois par jour) comparées à la warfarine en ouvert chez des patients atteints de fibrillation auriculaire et présentant un risque modéré à élevé d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique. L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le dabigatran etexilate était non inférieur à la warfarine dans la réduction de la survenue du critère composite d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique. La supériorité statistique a également été analysée.

Dans l'étude RE-LY, 18 113 patients au total ont été randomisés, avec un âge moyen de 71,5 ans et un score CHADS₂ moyen de 2,1. La population de patients était composée de 64 % d'hommes, 70 % de Caucasiens et 16 % d'Asiatiques. Pour les patients randomisés dans le groupe warfarine, le pourcentage moyen de temps dans la fourchette thérapeutique (INR 2- 3) était de 64,4 % (TTR médian 67 %).

L'étude RE-LY a démontré que le dabigatran etexilate, à la dose de 110 mg deux fois par jour, est non inférieur à la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les sujets atteints de fibrillation auriculaire, avec un risque réduit d'HIC, d'hémorragie totale et d'hémorragie majeure. La dose de 150 mg deux fois par jour réduit significativement le risque d'AVC ischémique et hémorragique, de décès d'origine vasculaire, d'HIC et d'hémorragie totale par rapport à la warfarine. Les taux d'hémorragies majeures avec cette dose étaient comparables à ceux de la warfarine. Les taux d'infarctus du myocarde étaient légèrement plus élevés avec le dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour qu'avec la warfarine (rapport de risque 1,29 ; p=0,0929 et rapport de risque 1,27 ; p=0,1240, respectivement). Avec l'amélioration de la surveillance de l'INR, les avantages observés du dabigatran etexilate par rapport à la warfarine diminuent.

Les tableaux 17- 19 présentent les détails des principaux résultats pour l'ensemble de la population :

Tableau 17 : Analyse de la première occurrence d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique (critère d'évaluation primaire) au cours de la période d'étude dans l'étude RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois quotidien	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
Accident vasculaire cérébral et/ou			
Incidences (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Rapport de risque sur	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p valeur supériorité	p=0.2721	p=0.0001	

Le pourcentage correspond au taux d'événements annuels

Tableau 18 : Analyse de la première occurrence d'AVC ischémique ou hémorragique pendant la période d'étude dans l'étude RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
Accident vasculaire			
Incidences (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Rapport de risque vs.	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
Valeur p	0.3553	0.0001	
Embolie systémique			
Incidences (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Rapport de risque vs.	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
Valeur p	0.3099	0.1582	
Accident vasculaire			
Incidences (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Rapport de risque vs.	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
Valeur p	0.3138	0.0351	
Accident vasculaire			
Incidences (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Rapport de risque vs.	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
Valeur p	0.0001	< 0.0001	

Le pourcentage correspond au taux d'événements annuels

Tableau 19 : Analyse de la survie toutes causes confondues et de la survie cardiovasculaire pendant la période d'étude dans RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Sujets randomisés	6 015	6 076	6 022
Mortalité toutes causes			
Incidences (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Rapport de risque vs.	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
Valeur p	0.1308	0.0517	
Mortalité vasculaire			
Incidences (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Rapport de risque vs.	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
Valeur p	0.2081	0.0430	

Le pourcentage correspond au taux d'événements annuels

Les tableaux 20- 21 présentent les résultats du critère principal d'efficacité et de sécurité dans les sous-populations concernées : Pour le critère principal, l'AVC et l'embolie systémique, aucun sous-groupe (âge, poids, sexe, fonction rénale, ethnie, etc.) n'a été identifié avec un rapport de risque différent de celui de la warfarine.

Tableau 20 : Rapport des risques et IC à 95 % pour l'AVC/embolie systémique par sous-groupe.

Point final	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour vs warfarine	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour vs warfarine
Âge (années)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ et < 75	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)
≥ 75	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)
≥ 80	0.68 (0.44, 1.05)	0.67 (0.44, 1.02)
CrCL(mL/min)		
30 ≤ et < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ et < 80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥ 80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

Pour le critère principal de sécurité, à savoir les saignements majeurs, il y a eu une interaction entre l'effet du traitement et l'âge. Le risque relatif d'hémorragie avec le dabigatran par rapport à la warfarine augmentait avec l'âge. Le risque relatif était le plus élevé chez les patients âgés de ≥ 75 ans. L'utilisation concomitante d'antiplaquettaires (AAS ou clopidogrel) double approximativement les taux de MBE avec le dabigatran etexilate et la warfarine. Il n'y a pas eu d'interaction significative des effets du traitement avec les sous-groupes de la fonction rénale et du score CHADS₂.

Tableau 21 : Rapport des risques et IC à 95 % pour les saignements majeurs par sous-groupes.

Point final	Dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour vs warfarine	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour vs warfarine
Âge (années)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ et < 75	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)
≥ 75	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)
≥ 80	1.14 (0.86, 1.51)	1.35 (1.03, 1.76)
CrCL(mL/min)		
30 ≤ et < 50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ et < 80	0.75 (0.61, 0.92)	0.90 (0.74, 1.09)
≥ 80	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
Utilisation de l'ASA	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Utilisation du	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (Extension multicentrique à long terme du traitement au dabigatran chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ayant terminé l'étude RE-LY)

L'étude d'extension RE-LY (RELY-ABLE) a fourni des informations supplémentaires sur la sécurité d'une cohorte de patients qui ont continué à recevoir la même dose de dabigatran etexilate que celle qui leur avait été attribuée dans l'étude RE-LY. Les patients étaient éligibles pour l'étude RELY-ABLE s'ils n'avaient pas arrêté définitivement le médicament à l'étude au moment de leur dernière visite dans le cadre de l'étude RE-LY. Les patients recrutés ont continué à recevoir la même dose de dabigatran etexilate en double aveugle attribuée de manière aléatoire dans l'étude RE-LY, jusqu'à 43 mois de suivi après l'étude RE-LY (suivi total moyen RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 ans). Cinq mille huit cent quarante-sept patients ont été recrutés, soit 49 % des patients initialement assignés de manière aléatoire au dabigatran etexilate dans l'étude RE-LY et 86 % des patients éligibles à l'étude RELY-ABLE.

Au cours des 2,5 années supplémentaires de traitement dans RELY-ABLE, avec une exposition maximale de plus de 6 ans (exposition totale dans RELY + RELY-ABLE), le profil de sécurité à long terme du dabigatran etexilate a été confirmé pour les deux doses d'essai 110 mg b.i.d. et 150 mg b.i.d.. Aucun nouveau résultat en matière de sécurité n'a été observé.

Les taux d'événements, y compris les saignements majeurs et les autres événements hémorragiques, étaient cohérents avec ceux observés dans l'étude RE-LY.

Données issues d'études non interventionnelles

Une étude non interventionnelle (GLORIA-AF) a recueilli de manière prospective (dans sa deuxième phase) des données sur la sécurité et l'efficacité chez des patients nouvellement diagnostiqués sous dabigatran etexilate dans un contexte réel. L'étude a inclus 4 859 patients sous dabigatran etexilate (55% traités par 150 mg bid, 43% traités par 110 mg bid, 2% traités par 75 mg bid). Les patients ont été suivis pendant 2 ans. Les scores moyens CHADS₂ et HAS-BLED étaient respectivement de 1,9 et 1,2. La durée moyenne du suivi en cours de traitement était de

18,3 mois. Une hémorragie majeure s'est produite dans 0,97 pour 100 années-patients. Les saignements mettant en jeu le pronostic vital ont été

Une hémorragie cérébrale a été signalée dans 0,46 cas pour 100 années-patients, une hémorragie intracrânienne dans 0,17 cas pour 100 années-patients et une hémorragie gastro-intestinale dans 0,60 cas pour 100 années-patients. Un accident vasculaire cérébral s'est produit dans 0,65 cas pour 100 années-patients.

En outre, dans une étude non interventionnelle [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] chez plus de 134 000 patients âgés atteints de FANV aux États-Unis (contribuant à plus de 37 500 années-patients de suivi thérapeutique), le dabigatran etexilate (84 % des patients traités par 150 mg bid, 16 % des patients traités par 75 mg bid) a été associé à une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (rapport de risque 0.80, intervalle de confiance à 95 % [IC] 0,67- 0,96), d'hémorragie intracrânienne (hazard ratio 0,34, IC 0,26- 0,46) et de mortalité (hazard ratio 0,86, IC 0,77- 0,96) et à un

risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (hazard ratio 1,28, IC 1,14- 1,44) par rapport à la warfarine. Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne les hémorragies majeures (rapport de risque 0,97, IC 0,88- 1,07).

Ces observations en situation réelle sont cohérentes avec le profil de sécurité et d'efficacité établi pour le dabigatran etexilate dans l'étude RE-LY dans cette indication.

Patients subissant une ablation par cathéter pour une fibrillation auriculaire

Une étude prospective, randomisée, ouverte, multicentrique et exploratoire avec évaluation en aveugle des critères d'évaluation (RE-CIRCUIT) a été menée auprès de 704 patients sous traitement anticoagulant stable. L'étude a comparé l'administration ininterrompue de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour à l'administration ininterrompue de warfarine ajustée à l'INR lors de l'ablation par cathéter de la fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante. Sur les 704 patients enrôlés, 317 ont subi une ablation de fibrillation auriculaire sous dabigatran ininterrompu et 318 sous warfarine ininterrompue. Tous les patients ont subi une échocardiographie transoesophagienne (TEE) avant l'ablation par cathéter. Le résultat principal (hémorragie majeure selon les critères de l'ISTH) est survenu chez 5 (1,6 %) patients du groupe dabigatran etexilate et chez 22 (6,9 %) patients du groupe warfarine (différence de risque - 5,3 % ; IC 95 % -8,4, -2,2 ; P=0,0009). Il n'y a pas eu d'accident vasculaire cérébral/embolie systémique/AIT (composite) dans le groupe dabigatran etexilate, et un événement (AIT) dans le groupe warfarine entre le moment de l'ablation et les 8 semaines suivant l'ablation. Cette étude exploratoire a montré que le dabigatran etexilate était associé à une réduction significative du taux d'EIG par rapport à la warfarine ajustée à l'INR dans le cadre d'une ablation.

Patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose de stent

Une étude prospective, randomisée, ouverte et en aveugle (PROBE) (phase IIIb) visant à évaluer la bithérapie par dabigatran etexilate (110 mg ou 150 mg bid) plus clopidogrel ou ticagrelor (antagoniste P2Y12) vs. Une trithérapie avec warfarine (ajustée à un INR de 2,0- 3,0) plus clopidogrel ou ticagrelor et ASA a été menée chez 2 725 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant subi une ICP avec pose de stent (RE-DUAL PCI). Les patients ont été randomisés entre une bithérapie de dabigatran etexilate 110 mg bid, une bithérapie de dabigatran etexilate 150 mg bid ou une trithérapie de warfarine. Les patients âgés en dehors des États-Unis (≥ 80 ans pour tous les pays, ≥ 70 ans pour le Japon) ont été assignés au hasard au groupe dabigatran etexilate 110 mg en bithérapie ou au groupe warfarine en trithérapie. Le critère d'évaluation principal était un critère combiné de saignements majeurs selon la définition de l'ISTH ou d'événements hémorragiques non majeurs cliniquement pertinents.

L'incidence du critère d'évaluation primaire était de 15,4 % (151 patients) dans le groupe ayant reçu 110 mg de dabigatran etexilate en bithérapie, contre 26,9 % (264 patients) dans le groupe ayant reçu une trithérapie à base de warfarine (HR 0,52 ; IC 95 % 0,42, 0,63 ; P < 0,0001 pour la non-infériorité et P < 0,0001 pour la supériorité) et 20,2 % (154

Dans le cadre de l'analyse descriptive, les événements hémorragiques majeurs TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) ont été moins nombreux dans les deux groupes de bithérapie à base de dabigatran etexilate 150 mg que dans le groupe correspondant de trithérapie à base de warfarine, soit 25,7 % (196 patients) (HR 0,72 ; IC à 95 % 0,58, 0,88 ; P < 0,0001 pour la non-infériorité et P = 0,002 pour la supériorité). Dans le cadre de l'analyse descriptive, les événements hémorragiques majeurs TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) ont été plus faibles dans les deux groupes de bithérapie par le dabigatran etexilate que dans le groupe de trithérapie par la warfarine : 14 événements (1,4 %) dans le groupe ayant reçu 110 mg de dabigatran etexilate en bithérapie contre 37 événements (3,8 %) dans le groupe ayant reçu la warfarine en trithérapie (HR 0,37 ; IC à 95 % 0,20, 0,68 ; P=0,002) et 16 événements (2,1 %) dans le groupe ayant reçu 150 mg de dabigatran etexilate en bithérapie, contre 30 événements (3,9 %) dans le groupe correspondant ayant reçu la warfarine en trithérapie (HR 0,51 ; 95 % CI 0,28, 0,93 ; P=0,03). Les taux d'hémorragie intracrânienne étaient plus faibles dans les deux groupes de bithérapie à base de dabigatran etexilate que dans le groupe correspondant de trithérapie à base de warfarine : 3 événements (0,3 %) dans le groupe recevant 110 mg de dabigatran etexilate en bithérapie contre 10 événements (1,0 %) dans le groupe recevant la warfarine en trithérapie (HR 0,30 ; 95 % CI

0,08, 1,07 ; P=0,06) et 1 événement (0.1 %) dans le groupe recevant 150 mg de dabigatran etexilate en bithérapie, contre 8 événements (1,0 %) dans le groupe correspondant recevant la warfarine en trithérapie (HR 0,12 ; 95 % CI 0,02, 0,98 ; P=0,047). L'incidence du critère composite d'efficacité (décès, événements thromboemboliques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou embolie systémique) ou revascularisation non planifiée) dans les deux groupes de bithérapie par le dabigatran etexilate combinés était non inférieure à celle du groupe de trithérapie par la warfarine (13.7 % contre 13,4 % respectivement ; HR 1,04 ; IC à 95 % : 0,84, 1,29 ; P=0,0047 pour la non-infériorité). Il n'y a pas eu de différences statistiques dans les composantes individuelles des critères d'efficacité entre l'un ou l'autre groupe de bithérapie à base de dabigatran etexilate et la trithérapie à base de warfarine.

Cette étude a démontré que la bithérapie avec le dabigatran etexilate et un antagoniste P2Y12 réduisait significativement le risque de saignement par rapport à la trithérapie avec la warfarine avec une non-infériorité pour le composite d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui ont subi une ICP avec pose de stent.

Traitement de la TVP et de l'EP chez l'adulte (traitement de la TVP/ EP)

L'efficacité et la sécurité ont été étudiées dans deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et répliquées, RE-COVER et RE-COVER II. Ces études ont comparé le dabigatran etexilate (150 mg bid) à la warfarine (INR cible 2,0- 3,0) chez des patients souffrant de TVP et/ou d'EP aiguës. L'objectif principal de ces études était de déterminer si le dabigatran etexilate était non inférieur à la warfarine dans la réduction de la survenue du critère d'évaluation principal qui était le composite de la récurrence de la TVP symptomatique et/ou de l'EP et des décès associés au cours de la période de traitement de 6 mois.

Dans les études RE-COVER et RE-COVER II, un total de 5 153 patients ont été randomisés et 5 107 ont été traités.

La durée du traitement par une dose fixe de dabigatran a été de 174,0 jours sans surveillance de la coagulation. Pour les patients randomisés en warfarine, le temps médian dans l'intervalle thérapeutique (INR 2,0 à 3,0) était de 60,6 %.

Ces études ont démontré que le traitement par dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour n'était pas inférieur.

par rapport au traitement par warfarine (marge de non-infériorité pour RE-COVER et RE-COVER II : 3,6 pour la différence de risque et 2,75 pour le rapport de risque).

Tableau 22 : Analyse des critères d'efficacité primaires et secondaires (la TEV est un composite de TVP et/ou d'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement pour les études groupées RE-COVER et RE-COVER II.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	2 553	2 554
Récidive symptomatique MTEV et décès liés à la MTEV	68 (2.7 %)	62 (2.4 %)
Rapport de risque vs warfarine (intervalle de confiance à	1.09 (0.77, 1.54)	
Efficacité secondaire points finaux		

Récidive symptomatique MTEV et décès toutes causes confondues	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
95 % de confiance intervalle	3.52, 5.13	3.34, 4.91
TVP symptomatique	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
95 % de confiance intervalle	1.29, 2.35	1.09, 2.08
EP symptomatique	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
95 % de confiance intervalle	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Décès liés à la MTEV	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
95 % de confiance intervalle	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Décès toutes causes	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
95 % de confiance intervalle	1.49, 2.62	1.52, 2.66

Prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP chez l'adulte (prévention de la TVP/ EP)

Deux études randomisées, en groupes parallèles et en double aveugle, ont été réalisées chez des patients ayant déjà reçu un traitement anticoagulant. L'étude RE-MEDY, contrôlée par la warfarine, a porté sur des patients déjà traités pendant 3 à 12 mois et n'ayant plus besoin de traitement anticoagulant. L'étude RE-SONATE, contrôlée par un placebo, a porté sur des patients déjà traités pendant 6 à 18 mois par des inhibiteurs de la vitamine K.

L'objectif de l'étude RE-MEDY était de comparer la sécurité et l'efficacité du dabigatran etexilate oral (150 mg bid) à la warfarine (INR cible 2,0- 3,0) pour le traitement et la prévention à long terme de la récurrence de la TVP et/ou de l'EP symptomatique. Au total, 2 866 patients ont été randomisés et 2 856 patients ont été traités. La durée du traitement par dabigatran etexilate était comprise entre 6 et 36 mois (médiane de 534,0 jours). Pour les patients randomisés en warfarine, le temps médian dans l'intervalle thérapeutique (INR 2,0- 3,0) était de 64,9 %.

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

Tableau 23 : Analyse des critères d'efficacité primaires et secondaires (la TEV est un composite de TVP et/ou d'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement pour l'étude RE-MEDY.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Warfarine
Patients traités	1 430	1 426
MTEV symptomatique récurrente et MTEV-	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Rapport de risque vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %)	1.44 (0.78, 2.64)	
marge de non-infériorité	2.85	
Patients présentant un événement à 18	22	17
Risque cumulé à 18 mois (%)	1.7	1.4
Différence de risque par rapport à la warfarine (%)	0.4	
Intervalle de confiance à 95		
marge de non-infériorité	2.8	

Critères secondaires d'efficacité		
MTEV symptomatique récurrente et tous-	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)
Intervalle de confiance à 95	2.12, 3.95	1.77, 3.48
TVP symptomatique	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
Intervalle de confiance à 95	0.69, 1.90	0.49, 1.55
EP symptomatique	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
Intervalle de confiance à 95	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Décès liés à la MTEV	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
Intervalle de confiance à 95	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Décès toutes causes confondues	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
Intervalle de confiance à 95	0.69, 1.90	0.80, 2.07

L'objectif de l'étude RE-SONATE était d'évaluer la supériorité du dabigatran etexilate par rapport au placebo pour la prévention des récurrences de TVP et/ou d'EP symptomatiques chez des patients ayant déjà suivi un traitement de 6 à 18 mois par AVK. Le traitement prévu était de 6 mois de dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour sans nécessité de surveillance.

RE-SONATE a démontré que le dabigatran etexilate était supérieur au placebo pour la prévention des événements symptomatiques récurrents de TVP/EP, y compris les décès inexplicables, avec une réduction du risque de 5,6 %.

La réduction du risque relatif a été de 0,4 % (réduction du risque relatif de 92 % sur la base du rapport des risques) au cours de la période de traitement ($p < 0,0001$). Toutes les analyses secondaires et de sensibilité du critère d'évaluation principal et tous les critères d'évaluation secondaires ont montré la supériorité du dabigatran etexilate sur le placebo.

L'étude comprenait un suivi observationnel pendant 12 mois après la fin du traitement. Après l'arrêt du médicament à l'étude, l'effet s'est maintenu jusqu'à la fin du suivi, ce qui indique que l'effet du traitement initial par le dabigatran etexilate s'est maintenu. Aucun effet rebond n'a été observé. À la fin du suivi, les événements de TEV chez les patients traités par l'etexilate de dabigatran étaient de 6,9 % contre 10,7 % dans le groupe placebo (rapport de risque 0,61 (IC à 95 % 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tableau 24 : Analyse des critères d'efficacité primaires et secondaires (la TEV est un composite de TVP et/ou d'EP) jusqu'à la fin de la période post-traitement pour l'étude RE-SONATE.

	Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour	Placebo
Patients traités	681	662
Récidive symptomatique MTEV et décès associés	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Rapport des risques vs placebo (intervalle de confiance à 95)	0.08 (0.02, 0.25)	
Valeur p pour la différence	< 0.0001	
Efficacité secondaire points finaux		
Récidive symptomatique MTEV et décès toutes causes confondues	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Intervalle de confiance à 95	0.09, 1.28	3.97, 7.62
TVP symptomatique	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
Intervalle de confiance à 95	0.04, 1.06	2.21, 5.17
EP symptomatique	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
Intervalle de confiance à 95	0.00, 0.82	1.16, 3.52

Décès liés à la MTEV	0 (0)	0 (0)
Intervalle de confiance à	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Décès inexplicables	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervalle de confiance à	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Décès toutes causes	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervalle de confiance à	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Études cliniques pour la prévention de la thromboembolie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques

Une étude de phase II a examiné le dabigatran etexilate et la warfarine chez un total de 252 patients ayant subi récemment un remplacement valvulaire mécanique (c'est-à-dire pendant le séjour hospitalier actuel) et chez des patients ayant subi un remplacement valvulaire mécanique il y a plus de trois mois. Plus d'événements thromboemboliques (principalement des accidents vasculaires cérébraux et des thromboses symptomatiques/asymptomatiques de la valve prothétique) et plus d'événements hémorragiques ont été observés avec le dabigatran etexilate qu'avec la warfarine. Chez les patients en phase postopératoire précoce, les saignements majeurs se sont principalement manifestés sous la forme d'épanchements péricardiques hémorragiques, en particulier chez les patients qui ont commencé à prendre le dabigatran etexilate tôt (c'est-à-dire au jour 3) après l'opération de remplacement de la valve cardiaque (voir section 4.3).

Population pédiatrique

Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études sur le dabigatran etexilate dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour l'indication de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de FANV (voir la section 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Traitement de la TEV et prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques

L'étude DIVERSITY a été menée pour démontrer l'efficacité et la sécurité du dabigatran etexilate par rapport à la norme de soins (SOC) pour le traitement de la TEV chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans. L'étude a été conçue comme une étude de non-infériorité ouverte, randomisée, en groupes parallèles. Les patients recrutés ont été randomisés selon un schéma 2:1 pour recevoir soit une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution orale) de dabigatran etexilate (doses ajustées en fonction de l'âge et du poids), soit un SOC composé d'héparines de faible poids moléculaire (HBPM), d'antagonistes de la vitamine K (AVK) ou de fondaparinux (1 patient âgé de 12 ans). Le critère d'évaluation principal était un critère composite de résolution complète du thrombus, d'absence de récurrence d'ETEV et d'absence de mortalité liée à l'ETEV. Les critères d'exclusion comprenaient la méningite active, l'encéphalite et l'abcès intracrânien.

Au total, 267 patients ont été randomisés. Parmi eux, 176 patients ont été traités par dabigatran etexilate et 90 patients par SOC (1 patient randomisé n'a pas été traité). 168 patients étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, 64 patients de 2 à moins de 12 ans et 35 patients avaient moins de 2 ans.

Sur les 267 patients randomisés, 81 patients (45,8 %) dans le groupe dabigatran etexilate et 38 patients (42,2 %) dans le groupe SOC ont satisfait aux critères du critère principal composite (résolution complète du thrombus, absence de récurrence de TEV et absence de TEV liée à la mortalité). La différence de taux correspondante a démontré la non-infériorité du dabigatran etexilate par rapport au SOC. Des résultats cohérents ont également été observés dans les sous-groupes : il n'y avait pas de différences significatives dans l'effet du traitement pour les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de la région et de la présence de certains facteurs de risque. Pour les 3 différentes strates d'âge, les proportions de patients ayant atteint le critère primaire d'efficacité dans les groupes dabigatran etexilate et SOC,

respectivement, étaient de 13/22 (59,1%) et 7/13 (53,8%) pour les patients de la naissance à < 2 ans, 21/43 (48,8%) et 12/21 (57,1%) pour les patients âgés de 2 à < 12 ans, et 47/112 (42,0%) et 19/56 (33,9%) pour les patients âgés de 12 à < 18 ans.

Des saignements majeurs ont été rapportés chez 4 patients (2,3 %) dans le groupe dabigatran etexilate et chez 2 patients (2,2 %) dans le groupe SOC. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans le temps écoulé avant le premier saignement majeur. Trente-huit patients (21,6 %) dans le groupe dabigatran etexilate et 22 patients (24,4 %) dans le groupe SOC ont présenté un événement hémorragique jugé, la plupart d'entre eux étant classés comme mineurs. Le critère d'évaluation combiné d'un événement hémorragique majeur (EHM) ou d'un saignement non majeur cliniquement pertinent (CRNM) (sous traitement) a été rapporté pour 6 (3,4 %) patients dans le groupe dabigatran etexilate et 3 (3,3 %) patients dans le groupe SOC.

Une étude de cohorte prospective multicentrique de phase III (1160.108) a été menée pour évaluer la sécurité du dabigatran etexilate dans la prévention de la TEV récurrente chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans. Les patients ayant besoin d'une anticoagulation supplémentaire en raison de la présence d'un facteur de risque clinique après la fin du traitement initial d'une TEV confirmée (pendant au moins 3 mois) ou après la fin de l'étude DIVERSITY ont été autorisés à être inclus dans l'étude. Les patients éligibles ont reçu des doses adaptées à leur âge et à leur poids d'une formulation adaptée à leur âge (gélules, granulés enrobés ou solution orale) de dabigatran etexilate jusqu'à la résolution du facteur de risque clinique, ou jusqu'à un maximum de 12 mois. Les principaux critères d'évaluation de l'étude comprenaient la récurrence de la TEV, les hémorragies majeures et mineures et la mortalité (globale et liée à des événements thrombotiques ou thromboemboliques) à 6 et 12 mois. Les résultats ont été évalués par un comité d'évaluation indépendant et en aveugle.

Au total, 214 patients ont participé à l'étude ; parmi eux, 162 patients de la strate d'âge 1 (de 12 à moins de 18 ans), 43 patients de la strate d'âge 2 (de 2 à moins de 12 ans) et 9 patients de la strate d'âge 3 (de la naissance à moins de 2 ans). Au cours de la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont présenté une TEV récurrente confirmée par les experts dans les 12 mois suivant le début du traitement. Des événements hémorragiques confirmés par adjudication pendant la période de traitement ont été signalés chez 48 patients (22,5 %) au cours des 12 premiers mois. La majorité des événements hémorragiques étaient mineurs. Chez 3 patients (1,4 %), un événement hémorragique majeur confirmé par une décision de justice est survenu au cours des 12 premiers mois. Chez 3 patients (1,4 %), un saignement CRNM confirmé par une décision de justice a été signalé au cours des 12 premiers mois. Aucun décès n'est survenu en cours de traitement. Pendant la période de traitement, 3 patients (1,4 %) ont développé un syndrome postthrombotique (SPT) ou ont vu leur SPT s'aggraver au cours des 12 premiers mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement et complètement converti en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage du promédicament dabigatran etexilate par hydrolyse catalysée par l'estérase en principe actif dabigatran est la réaction métabolique prédominante. La biodisponibilité absolue du dabigatran après administration orale de dabigatran etexilate est d'environ 6,5 %. Après administration orale de dabigatran etexilate à des volontaires sains, le profil pharmacocinétique du dabigatran dans le plasma se caractérise par une augmentation rapide des concentrations plasmatiques, la C_{max} étant atteinte dans les 0,5 et 2,0 heures suivant l'administration.

Absorption

Une étude évaluant l'absorption post-opératoire du dabigatran etexilate, 1- 3 heures après l'intervention chirurgicale, a montré une absorption relativement lente par rapport à celle des volontaires sains, avec un profil de concentration plasmatique en fonction du temps sans pic de concentration plasmatique élevé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 6 heures après l'administration dans une période postopératoire en raison de facteurs contributifs tels que l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et les effets chirurgicaux indépendants de la formulation du médicament oral. Une autre étude a démontré que l'absorption lente et retardée n'est généralement présente que le jour de l'intervention chirurgicale. Les jours suivants, l'absorption du dabigatran est rapide et les concentrations plasmatiques

maximales sont atteintes 2 heures après l'administration du médicament.

Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité du dabigatran etexilate mais retardent de 2 heures l'obtention des concentrations plasmatiques maximales. La C_{max} et l'AUC sont proportionnelles à la dose.

La biodisponibilité orale peut être augmentée de 75 % après une dose unique et de 37 % à l'état d'équilibre par rapport à la formulation de référence sous forme de gélules lorsque les granulés sont pris sans l'enveloppe de la gélule d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Par conséquent, l'intégrité des gélules HPMC doit toujours être préservée lors de l'utilisation clinique afin d'éviter une augmentation involontaire de la biodisponibilité de l'etexilate de dabigatran (voir section 4.2).

Distribution

Une faible liaison indépendante de la concentration (34- 35 %) du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines a été observée. Le volume de distribution du dabigatran de 60- 70 L dépassait le volume de l'eau corporelle totale, ce qui indique une distribution tissulaire modérée du dabigatran.

Biotransformation

Le métabolisme et l'excrétion du dabigatran ont été étudiés après l'administration d'une dose intraveineuse unique de dabigatran radiomarké à des sujets masculins en bonne santé. Après une dose intraveineuse, la radioactivité dérivée du dabigatran a été principalement éliminée dans les urines (85 %). L'excrétion fécale représentait 6 % de la dose administrée. La radioactivité totale a été récupérée à hauteur de 88- 94 % de la dose administrée 168 heures après l'administration.

Le dabigatran est sujet à la conjugaison, formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères positionnels, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide, chacun représentant moins de 10 % du dabigatran total dans le plasma. Des traces d'autres métabolites n'ont pu être détectées qu'avec des méthodes d'analyse très sensibles. Le dabigatran est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines, à une vitesse d'environ 100 ml/min correspondant au taux de filtration glomérulaire.

Élimination

Les concentrations plasmatiques de dabigatran ont montré une diminution biexponentielle avec une demi-vie terminale moyenne de 11 heures chez des sujets âgés en bonne santé. Après l'administration de doses multiples, une demi-vie terminale d'environ 12- 14 heures a été observée. La demi-vie était indépendante de la dose. La demi-vie est prolongée en cas d'altération de la fonction rénale, comme le montre le tableau 25.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans les études de phase I, l'exposition (AUC) au dabigatran après l'administration orale de dabigatran etexilate est environ 2,7 fois plus élevée chez les volontaires adultes présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 ml/min) que chez ceux ne présentant pas d'insuffisance rénale.

Chez un petit nombre de volontaires adultes présentant une insuffisance rénale sévère (CrCL 10- 30 ml/min), l'exposition (AUC) au dabigatran était environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que celles observées dans une population sans insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Tableau 25 : Demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets présentant une altération de la fonction rénale.

Débit de filtration glomérulaire [ml/min]	Moyenne (gCV % ; intervalle) demi-vie [h]
≥ 80	13,4 (25,7 % ; 11,0- 21,6)
≥ 50- < 80	15,3 (42,7 %; 11,7- 34,1)
≥ 30- < 50	18,4 (18,5 %; 13,3- 23,0)
< 30	27,2 (15,3 % ; 21,6- 35,0)

En outre, l'exposition au dabigatran (concentration minimale et maximale) a été évaluée dans le cadre d'une étude pharmacocinétique prospective ouverte et randomisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine [ClCr] de 15- 30 ml/min) recevant 75 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour. Ce schéma thérapeutique a entraîné une concentration minimale moyenne géométrique de 155 ng/ml (CVG de 76,9 %), mesurée immédiatement avant l'administration de la dose suivante, et une concentration maximale moyenne géométrique de 202 ng/ml (CVG de 70,6 %), mesurée deux heures après l'administration de la dernière dose.

La clairance du dabigatran par hémodialyse a été étudiée chez 7 patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sans fibrillation auriculaire. La dialyse a été effectuée avec un débit de dialysat de 700 ml/min, une durée de quatre heures et un débit sanguin de 200 ml/min ou de 350- 390 ml/min. Cela a permis d'éliminer respectivement 50 % et 60 % des concentrations de dabigatran. La quantité de substance éliminée par dialyse est proportionnelle au débit sanguin jusqu'à un débit sanguin de 300 ml/min. L'activité anticoagulante du dabigatran diminue avec la baisse des concentrations plasmatiques et la relation PK/PD n'a pas été affectée par la procédure.

La valeur médiane de la CrCL dans le groupe RE-LY était de 68,4 ml/min. Près de la moitié (45,8 %) des patients RE-LY avaient une CRCL > 50- < 80 ml/min. Les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CrCL entre 30 et 50 ml/min) avaient en moyenne des concentrations plasmatiques de dabigatran avant et après la dose respectivement 2,29 fois et 1,81 fois plus élevées que les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale (CrCL ≥ 80 ml/min).

La valeur médiane de la CRCL dans l'étude RE-COVER était de 100,4 ml/min. 21,7 % des patients présentaient une insuffisance rénale légère (ClCr > 50- < 80 ml/min) et 4,5 % des patients présentaient une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 ml/min). À l'état d'équilibre, les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée avaient des concentrations plasmatiques de dabigatran avant la dose en moyenne 1,8 fois et 3,6 fois plus élevées que les patients ayant une CRCL > 80 ml/min, respectivement. Des valeurs similaires pour la CRCL ont été trouvées dans RE-COVER II.

La médiane de la CRCL dans les études RE-MEDY et RE-SONATE était de 99,0 ml/min et 99,7 ml/min, respectivement. 22,9 % et 22,5 % des patients avaient une CRL > 50- < 80 ml/min, et 4,1 % et 4,8 % avaient une CRL entre 30 et 50 ml/min dans les études RE-MEDY et RE-SONATE.

Patients âgés

Des études pharmacocinétiques spécifiques de phase I avec des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60 % de l'ASC et de plus de 25 % de la C_{max} par rapport aux sujets jeunes. L'effet de l'âge sur l'exposition au dabigatran a été confirmé dans l'étude RE-LY avec une concentration minimale plus élevée d'environ 31 % chez les sujets ≥ 75 ans et une concentration minimale plus faible d'environ 22 % chez les sujets < 65 ans par rapport aux sujets âgés de 65 à 75 ans (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune modification de l'exposition au dabigatran n'a été observée chez 12 sujets adultes présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) par rapport à 12 témoins (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Poids corporel

Les concentrations minimales de dabigatran étaient environ 20 % plus faibles chez les patients adultes ayant un poids corporel > 100 kg que chez ceux ayant un poids corporel de 50- 100 kg. La majorité (80,8 %) des sujets étaient dans la catégorie ≥ 50 kg et < 100 kg sans qu'aucune différence claire ne soit détectée (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les données cliniques disponibles chez les patients adultes de moins de 50 kg sont limitées.

Genre

Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, les concentrations minimales et post-dose étaient en moyenne 30 % plus élevées chez les femmes. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir section 4.2).

Origine ethnique

Aucune différence interethnique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients caucasiens, afro-américains, hispaniques, japonais ou chinois en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du dabigatran.

Population pédiatrique

L'administration orale de dabigatran etexilate conformément à l'algorithme de dosage défini dans le protocole a entraîné une exposition se situant dans la fourchette observée chez les adultes souffrant de TVP/d'EP. D'après l'analyse groupée des données pharmacocinétiques des études DIVERSITY et 1160.108, les moyennes géométriques observées des expositions minimales étaient de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml et 99,1 ng/ml chez les enfants de 0 à < 2 ans, de 2 à < 12 ans et de 12 à < 18 ans atteints de TEV, respectivement.

Interactions pharmacocinétiques

Les études d'interaction *in vitro* n'ont pas montré d'inhibition ou d'induction des principales isoenzymes du cytochrome P450. Ceci a été confirmé par des études *in vivo* avec des volontaires sains, qui n'ont pas montré d'interaction entre ce traitement et les substances actives suivantes : atorvastatine (CYP3A4), digoxine (interaction avec le transporteur P-gp) et diclofénac (CYP2C9).

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Les effets observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient dus à l'effet pharmacodynamique exagéré du dabigatran.

Un effet sur la fertilité des femelles a été observé sous la forme d'une diminution des implantations et d'une augmentation de la perte préimplantatoire à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). À des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel et de la viabilité des fœtus ainsi qu'une augmentation des variations fœtales ont été observées chez les rats et les lapins. Dans l'étude pré- et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (dose

correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois supérieur à celui observé chez les patients).

Dans une étude de toxicité juvénile menée sur des rats Han Wistar, la mortalité a été associée à des saignements à des expositions similaires à celles auxquelles des saignements ont été observés chez les animaux adultes. Chez les rats adultes et juvéniles, la mortalité est considérée comme étant liée à l'activité pharmacologique exagérée du dabigatran en association avec l'exercice de forces mécaniques lors de l'administration et de la manipulation. Les données de l'étude de toxicité juvénile n'ont pas indiqué une sensibilité accrue à la toxicité, ni une toxicité spécifique aux animaux juvéniles.

Les études de toxicologie sur la durée de vie chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence de potentiel tumorigène du dabigatran jusqu'à des doses maximales de 200 mg/kg.

Le dabigatran, la fraction active du dabigatran etexilate mesilate, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Acide tartrique
Hydroxypropylcellulose
Talc
Hypromellose

Coquille de la gélule

Carmin indigo (E132)
Chlorure de potassium
Carraghénane
Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Blister :
Ne pas stocker à plus de 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister

Blister OPA-Alu-PVC/Alu contenant 30, 60 ou 180 gélules

Plaquettes thermoformées perforées OPA-Alu-PVC/Alu contenant 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ou 180 x 1 gélules

Toutes les tailles d'emballage ne peuvent pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Politique industrielle Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAGNE

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

EU/1/23/1769/016EU/1/23/1769/017
EU/1/23/1769/018
EU/1/23/1769/019
EU/1/23/1769/020
EU/1/23/1769/021
EU/1/23/1769/022
EU/1/23/1769/023

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 19 Février 2024
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) effectue les activités et interventions de pharmacovigilance requises, décrites dans le PGR approuvé présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché et dans toutes les mises à jour ultérieures du PGR qui ont été convenues.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- A la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de la réception de nouvelles informations susceptibles d'entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou à la suite du franchissement d'une étape importante (en matière de pharmacovigilance ou de minimisation des risques).

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'AMM fournira un dossier d'information pour chaque indication thérapeutique, destiné à tous les médecins qui sont censés prescrire/utiliser le Dabigatran Etxilate Leon Farma. Ce dossier d'information vise à sensibiliser au risque potentiel de saignement pendant le traitement par le dabigatran etexilate Leon Farma et à fournir des conseils sur la manière de gérer ce risque.

Le titulaire de l'AMM doit convenir du contenu et du format du matériel pédagogique, ainsi que d'un plan de communication, avec l'autorité nationale compétente avant la distribution du dossier pédagogique. Le dossier pédagogique doit pouvoir être distribué pour toutes les indications thérapeutiques avant le lancement dans l'État membre.

Le dossier de formation du médecin doit contenir

- Le résumé des caractéristiques du produit

- Guides du prescripteur
- Cartes d'alerte pour les patients

Le guide du prescripteur doit contenir les principaux messages de sécurité suivants :

- Informations sur les populations potentiellement exposées à un risque accru de saignement
- Informations sur les médicaments qui sont contre-indiqués ou qui doivent être utilisés avec prudence en raison d'un risque accru de saignement et/ou d'une exposition accrue au dabigatran.
- Contre-indication pour les patients porteurs de prothèses valvulaires nécessitant un traitement anticoagulant
- Tableaux de dosage pour les différentes formes galéniques (uniquement pour la TEV pédiatrique)
- Recommandation pour la mesure de la fonction rénale
- Recommandations pour la réduction de la dose dans les populations à risque (uniquement pour les indications chez l'adulte)
- Gestion des situations de surdosage
- L'utilisation des tests de coagulation et leur interprétation
- Tous les patients/soignants devraient recevoir une carte d'alerte pour les patients et être conseillés à ce sujet :
 - Signes ou symptômes d'hémorragie et moment où il faut consulter un professionnel de la santé.
 - Importance de l'observance du traitement
 - Nécessité de porter en permanence sur soi la carte d'alerte du patient
 - La nécessité d'informer les professionnels de la santé de tous les médicaments que le patient prend actuellement.
 - La nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils prennent du Dabigatran Etexilate Leon Farma s'ils doivent subir une intervention chirurgicale ou une procédure invasive.
- Instructions pour la prise de Dabigatran Etexilate Leon Farma

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également fournir une carte d'alerte au patient, dont le texte figure à l'annexe III de l'EPAR et dans l'emballage de la notice.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON (BLISTERS)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg gélules

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg gélules

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg gélules

dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 75 mg d'etexilate de dabigatran (sous forme de mésilate).

Chaque gélule contient 110 mg d'etexilate de dabigatran (sous forme de mésilate).

Chaque gélule contient 150 mg d'etexilate de dabigatran (sous forme de mésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET LE CONTENU

Gélule

10 gélules

30 gélules

60 gélules

180 gélules

10 x 1 gélule

30 x 1 gélule

60 x 1 gélule

100 x 1 gélules

180 x 1 gélule

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avalez la gélule en entier, ne la mâchez pas et ne la cassez pas.

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation orale.

Carte d'alerte patient à l'intérieur.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas stocker à plus de 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Politique industrielle Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAGNE

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

75 mg gélules

EU/1/23/1769/001 10 gélules
EU/1/23/1769/002 10 x 1 gélules (dose unitaire)
EU/1/23/1769/003 30 gélules
EU/1/23/1769/004 30 x 1 gélules (dose unitaire)
EU/1/23/1769/005 60 gélules
EU/1/23/1769/006 60 x 1 gélules (dose unitaire)

110 mg gélules

EU/1/23/1769/007 10 gélules
EU/1/23/1769/008 10 x 1 gélules (dose unitaire)
EU/1/23/1769/009 30 gélules
EU/1/23/1769/010 30 x 1 gélules (dose unitaire)
EU/1/23/1769/011 60 gélules
EU/1/23/1769/012 60 x 1 gélules (dose unitaire)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 gélules (dose unitaire)
EU/1/23/1769/014 180 gélules
EU/1/23/1769/015 180 x 1 gélules (dose unitaire)

150 mg gélules

EU/1/23/1769/016 10 x 1 gélules (dose unitaire)

EU/1/23/1769/017 30 gélules
EU/1/23/1769/018 30 x 1 gélules (dose unitaire)
EU/1/23/1769/019 60 gélules
EU/1/23/1769/020 60 x 1 gélules (dose unitaire)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 gélules (dose unitaire)
EU/1/23/1769/022 180 gélules
EU/1/23/1769/023 180 x 1 gélules (dose unitaire)

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg gélules

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg gélules

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg gélules

2. LE NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Politique industrielle Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAGNE

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE D'INFORMATION

Notice d'information : Informations du patient

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg gélules dabigatran etexilate

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous. Ne le transmettez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs signes de maladie sont les mêmes que les vôtres.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles qui ne sont pas mentionnés dans cette notice. Voir la section 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Dabigatran etexilate Leon Farma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Comment prendre Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dabigatran etexilate Leon Farma et dans quels cas est-il utilisé

Dabigatran etexilate Leon Farma contient la substance active dabigatran etexilate et appartient à un groupe de médicaments appelés anticoagulants. Il agit en bloquant une substance du corps qui est impliquée dans la formation de caillots sanguins.

Dabigatran etexilate Leon Farma est utilisé chez les adultes pour :

- prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines après une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche

Le dabigatran etexilate Leon Farma est utilisé chez les enfants pour :

- traiter les caillots sanguins et prévenir leur réapparition.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma

Ne prenez Dabigatran etexilate Leon Farma

- si vous êtes allergique au dabigatran etexilate ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés dans la section 6).
- si vous avez une fonction rénale très réduite.
- si vous avez des saignements.
- si vous souffrez d'une maladie dans un organe du corps qui augmente le risque de saignement grave (par exemple, ulcère de l'estomac, blessure ou saignement dans le cerveau, opération récente du cerveau ou des yeux).
- si vous avez une tendance accrue aux saignements. Cette tendance peut être innée, de cause inconnue ou due à d'autres médicaments.
- si vous prenez des médicaments pour prévenir la coagulation du sang (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban ou héparine), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant, si vous avez une voie veineuse ou artérielle et que vous recevez de l'héparine par cette voie pour la

- maintenir ouverte ou si votre rythme cardiaque est rétabli à la normale par une procédure appelée ablation par cathéter pour la fibrillation auriculaire.
- si vous avez une fonction hépatique gravement réduite ou une maladie hépatique pouvant entraîner la mort.
- si vous prenez du kétoconazole ou de l'itraconazole par voie orale, des médicaments pour traiter les infections fongiques.
- si vous prenez de la ciclosporine par voie orale, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si vous prenez de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.
- si vous prenez un produit associant le glécaprévir et le pibrentasvir, un médicament antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C
- si vous avez reçu une valve cardiaque artificielle qui nécessite une fluidification permanente du sang.

Avvertissements et précautions

Parlez à votre médecin avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma. Vous pouvez également avoir besoin de parler à votre médecin pendant le traitement avec ce médicament si vous présentez des symptômes ou si vous devez subir une intervention chirurgicale.

Informez votre médecin si vous souffrez ou avez souffert d'une affection ou d'une maladie, en particulier de l'une de celles figurant dans la liste suivante :

- si vous présentez un risque accru de saignement, tel que
 - si vous avez récemment eu des saignements.
 - si vous avez subi un prélèvement chirurgical de tissu (biopsie) au cours du dernier mois.
 - si vous avez subi une blessure grave (par exemple, une fracture, un traumatisme crânien ou toute blessure nécessitant un traitement chirurgical).
 - si vous souffrez d'une inflammation du gosier ou de l'estomac.
 - si vous avez des problèmes de reflux du suc gastrique dans l'œsophage.
 - si vous recevez des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement. Voir 'Autres médicaments et Dabigatran etexilate Leon Farma' ci-dessous.
 - si vous prenez des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofénac, l'ibuprofène, le piroxicam.
 - si vous souffrez d'une infection du cœur (endocardite bactérienne).
 - si vous savez que votre fonction rénale est diminuée ou que vous souffrez de déshydratation (les symptômes comprennent la sensation de soif et l'émission de quantités réduites d'urine de couleur foncée (concentrée) / moussante).
 - si vous avez plus de 75 ans.
 - si vous êtes un patient adulte et que vous pesez 50 kg ou moins.
 - uniquement pour les enfants : si l'enfant souffre d'une infection autour ou à l'intérieur du cerveau
- si vous avez eu une crise cardiaque ou si l'on a diagnostiqué chez vous des maladies qui augmentent le risque de crise cardiaque.
- si vous souffrez d'une maladie du foie associée à des changements dans les analyses de sang. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée dans ce cas.

Prendre des précautions particulières avec Dabigatran etexilate Leon Farma

- si vous devez subir une opération :
Dans ce cas, Dabigatran etexilate Leon Farma devra être arrêté temporairement en raison d'un risque accru de saignement pendant et peu après une opération. Il est très important de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma avant et après l'opération exactement aux heures indiquées par votre médecin.

- si une opération nécessite un cathéter ou une injection dans la colonne vertébrale (par exemple pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une réduction de la douleur) :
 - il est très important de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma avant et après l'opération exactement aux heures indiquées par votre médecin.
 - informez immédiatement votre médecin en cas d'engourdissement ou de faiblesse des jambes ou de problèmes intestinaux ou vésicaux après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.
- si vous tombez ou si vous vous blessez pendant le traitement, en particulier si vous vous cognez la tête. Veuillez consulter un médecin de toute urgence. Il se peut que vous deviez être examiné par un médecin, car vous pourriez présenter un risque accru d'hémorragie.
- si vous savez que vous êtes atteint d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (un trouble du système immunitaire qui entraîne un risque accru de formation de caillots sanguins), informez-en votre médecin qui décidera si le traitement doit être modifié.

Autres médicaments et Dabigatran etexilate Leon Farma

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, **vous devez informer votre médecin avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma, si vous prenez l'un des médicaments listés ci-dessous :**

- Médicaments destinés à réduire la coagulation sanguine (par exemple warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acide acétylsalicylique).
- Médicaments pour traiter les infections fongiques (par exemple, kétoconazole, itraconazole), sauf s'ils sont appliqués uniquement sur la peau.
- Médicaments pour traiter les battements cardiaques anormaux (par exemple amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil). Si vous prenez des médicaments contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil, votre médecin peut vous demander d'utiliser une dose réduite de Dabigatran etexilate Leon Farma en fonction de la pathologie pour laquelle il vous a été prescrit. Voir également la section 3.
- Médicaments destinés à prévenir le rejet de l'organe après une transplantation (par exemple, tacrolimus, ciclosporine)
- Produit associant le glécaprévir et le pibrentasvir (un médicament antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C).
- Médicaments anti-inflammatoires et analgésiques (par exemple, acide acétylsalicylique, ibuprofène, diclofénac)
- Le millepertuis, une plante médicinale contre la dépression
- Médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- Rifampicine ou clarithromycine (deux antibiotiques)
- Médicaments antiviraux pour le SIDA (par exemple ritonavir)
- Certains médicaments pour le traitement de l'épilepsie (par exemple, carbamazépine, phénytoïne)

Grossesse et allaitement

Les effets du Dabigatran etexilate Leon Farma sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous dise que vous pouvez le faire en toute sécurité. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez Dabigatran etexilate Leon Farma.

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Dabigatran etexilate Leon Farma.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le dabigatran etexilate Leon Farma n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment prendre Dabigatran etexilate Leon Farma

Les gélules de dabigatran etexilate Leon Farma peuvent être utilisées chez les adultes et les enfants âgés de 8 ans ou plus qui sont capables d'avalier les gélules entières. Il existe d'autres formes posologiques adaptées à l'âge pour le traitement des enfants de moins de 8 ans :

- D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour l'administration à cette population, telles que les granulés enrobés qui peuvent être utilisés chez les enfants âgés de moins de 12 ans dès que l'enfant est capable d'avalier des aliments mous.
- Les autres formes pharmaceutiques telles que la poudre et le solvant pour solution orale ne doivent être utilisées que chez les enfants âgés de moins d'un an.

Prenez toujours ce médicament en suivant scrupuleusement les indications de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma comme recommandé pour les conditions suivantes :

Prévention de la formation de caillots sanguins après une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche

La dose recommandée est de **220 mg une fois par jour** (2 gélules de 110 mg).

Si votre **fonction rénale est diminuée de plus de la moitié** ou si vous êtes âgé de **75 ans ou plus**, la dose recommandée est de **150 mg une fois par jour** (2 gélules de 75 mg).

Si vous prenez des médicaments contenant de l'**amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil**, la dose recommandée est de **150 mg une fois par jour** (2 gélules de 75 mg).

Si vous prenez des **médicaments contenant du vérapamil et que votre fonction rénale est diminuée de plus de la moitié**, vous devez être traité avec une dose réduite de **75 mg de Dabigatran etexilate Leon Farma** car votre risque de saignement peut être augmenté.

Pour les deux types de chirurgie, le traitement ne doit pas être commencé s'il y a des saignements au niveau du site de l'opération. Si le traitement ne peut être commencé que le lendemain de l'opération, il convient de commencer par 2 gélules une fois par jour.

Après une arthroplastie du genou

Vous devez commencer le traitement par Dabigatran etexilate Leon Farma dans les 1- 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, en prenant une seule gélule. Ensuite, vous devez prendre deux gélules une fois par jour pendant un total de 10 jours.

Après une arthroplastie de la hanche

Vous devez commencer le traitement par Dabigatran etexilate Leon Farma dans les 1- 4 heures qui suivent la fin de l'intervention chirurgicale, en prenant une seule gélule. Ensuite, vous devez prendre deux gélules une fois par jour pendant un total de 28- 35 jours.

Traitement des caillots sanguins et prévention de leur réapparition chez les enfants

Dabigatran etexilate Leon Farma doit être pris deux fois par jour, une dose le matin et une dose le soir, à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle entre les prises doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée dépend du poids et de l'âge. Votre médecin déterminera la dose correcte. Votre médecin peut ajuster la dose en fonction de l'évolution du traitement. Continuez à utiliser tous les autres médicaments, sauf si votre médecin vous demande d'arrêter d'en prendre.

Le tableau 1 indique les doses quotidiennes uniques et totales de Dabigatran etexilate Leon Farma en milligrammes (mg). Les doses dépendent du poids en kilogrammes (kg) et de l'âge en années du patient.

Tableau 1 : Tableau de dosage des gélules de dabigatran etexilate Leon Farma.

Combinaisons poids/âge		Dose unique en mg	Dose totale
Poids en kg	Âge en années		
11 à moins de 13 kg	8 à moins de 9 ans	75	150
13 à moins de 16 kg	8 à moins de 11 ans	110	220
16 à moins de 21 kg	8 à moins de 14 ans	110	220
21 à moins de 26 kg	8 à moins de 16 ans	150	300
26 à moins de 31 kg	8 à moins de 18 ans	150	300
31 à moins de 41 kg	8 à moins de 18 ans	185	370
41 à moins de 51 kg	8 à moins de 18 ans	220	440
51 à moins de 61 kg	8 à moins de 18 ans	260	520
61 à moins de 71 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
71 à moins de 81 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
81 kg ou plus	De 10 à moins de 18 ans	300	600

Doses uniques nécessitant des combinaisons de plus d'une gélule :

- 300 mg : deux gélules de 150 mg ou quatre gélules de 75 mg
- 260 mg : une gélule de 110 mg plus une gélule de 150 mg ou une gélule de 110 mg et deux gélules de 75 mg
- 220 mg : deux gélules de 110 mg
- 185 mg : une gélule de 75 mg plus une gélule de 110 mg
- 150 mg : une gélule de 150 mg ou deux gélules de 75 mg

Comment prendre le Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma peut être pris avec ou sans nourriture. La gélule doit être avalée entière avec un verre d'eau, afin d'assurer l'arrivée du médicament dans l'estomac. Il ne faut pas casser, mâcher ou vider les granulés de la gélule, car cela pourrait augmenter le risque de saignement.

Changement de traitement anticoagulant

Sans avis spécifique de votre médecin, ne modifiez pas votre traitement anticoagulant.

Si vous avez pris plus de Dabigatran etexilate Leon Farma que vous n'auriez dû

La prise d'une trop grande quantité de ce médicament augmente le risque de saignement. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de gélules. Des options de traitement spécifiques sont disponibles.

Si vous oubliez de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma

Prévention de la formation de caillots sanguins après une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche

Continuez à prendre les autres doses quotidiennes de Dabigatran etexilate Leon Farma à la même heure le jour suivant.

Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Traitement des caillots sanguins et prévention de leur réapparition chez les enfants

Une dose oubliée peut encore être prise jusqu'à 6 heures avant la dose suivante.

Une dose oubliée doit être omise si le temps restant est inférieur à 6 heures avant la prochaine dose prévue.

Ne doublez pas une dose pour compenser une dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre le Dabigatran etexilate Leon Farma

Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma exactement comme prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de développer un caillot sanguin pourrait être plus élevé si vous arrêtez le traitement trop tôt. Contactez votre médecin si vous souffrez d'indigestion après avoir pris Dabigatran etexilate Leon Farma.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires, bien que tout le monde ne les subisse pas.

Le dabigatran etexilate Leon Farma affecte la coagulation du sang, de sorte que la plupart des effets secondaires sont liés à des signes tels que des ecchymoses ou des saignements. Des saignements importants ou sévères peuvent survenir ; ils constituent les effets secondaires les plus graves et, quelle que soit leur localisation, ils peuvent devenir invalidants, mettre la vie en danger ou même entraîner la mort. Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être évidents.

Si vous constatez un saignement qui ne s'arrête pas de lui-même ou si vous présentez des signes de saignement excessif (faiblesse exceptionnelle, fatigue, pâleur, vertiges, maux de tête ou gonflement inexplicable), consultez immédiatement votre médecin. Celui-ci pourra décider de vous surveiller de plus près ou de modifier votre traitement.

Informez immédiatement votre médecin en cas de réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges.

Les effets secondaires possibles sont énumérés ci-dessous, regroupés en fonction de leur probabilité d'apparition.

Prévention de la formation de caillots sanguins après une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche

Fréquente (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang (la substance contenue dans les globules rouges).
- Résultats inhabituels des tests de laboratoire sur la fonction hépatique

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Les saignements peuvent survenir par le nez, dans l'estomac ou l'intestin, dans le pénis/vagin ou les voies urinaires (y compris le sang dans l'urine qui la colore en rose ou en rouge), dans les amas, dans le rectum, sous la peau, dans une articulation, à la suite d'une blessure ou d'une opération.
- Formation d'hématomes ou d'ecchymoses après une opération

- Sang détecté dans les selles par un test de laboratoire
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Diminution de la proportion de cellules sanguines
- Réaction allergique
- Vomissements
- Selles liquides ou molles fréquentes
- Se sentir malade
- Sécrétion de la plaie (liquide exsudant de la plaie chirurgicale)
- Augmentation des enzymes hépatiques
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, causé par des problèmes de foie ou de sang

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Saignement
- Le saignement peut se produire dans le cerveau, à partir d'une incision chirurgicale, du site d'injection ou du site d'introduction d'un cathéter dans une veine.
- Écoulement taché de sang à l'endroit où un cathéter a pénétré dans une veine
- Toux avec expectorations sanguines ou teintées de sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang après une intervention chirurgicale
- Réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges
- Réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption cutanée caractérisée par des bosses rouge foncé, surélevées et qui démangent, causée par une réaction allergique.
- Changement soudain de la peau qui affecte sa couleur et son apparence
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation du gosier et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Maux de ventre ou d'estomac
- Indigestion
- Difficultés de déglutition
- Liquide sortant d'une plaie
- Liquide sortant d'une plaie après une opération

Non connu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Diminution du nombre ou même absence de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
- Perte de cheveux

Traitement des caillots sanguins et prévention de leur réapparition chez les enfants

Fréquente (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- une diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- une diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Éruption cutanée : bosses rouge foncé, surélevées et qui démangent, causées par une réaction allergique.
- Changement soudain de la peau qui affecte sa couleur et son apparence
- Formation d'hématomes
- Saignement de nez
- reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Vomissements
- Se sentir malade
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Indigestion

- Perte de cheveux
- Augmentation des enzymes hépatiques

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Diminution du nombre de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
 - Les saignements peuvent se produire dans l'estomac ou l'intestin, dans le cerveau, dans le rectum, dans le cerveau, dans le rectum, dans le cerveau, dans le cerveau, dans le pénis/vagin ou voies urinaires (y compris du sang dans l'urine qui colore l'urine en rose ou en rouge), ou sous la peau.
 - la peau
- une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang (substance contenue dans les globules rouges)
 - Diminution de la proportion de cellules sanguines
 - Itching
 - Toux avec du sang ou des crachats teintés de sang
 - Maux de ventre ou d'estomac
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
 - Réaction allergique
- Difficultés de déglutition
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, causé par des problèmes de foie ou de sang.

Non connu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Manque de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
 - Réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges.
 - Réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage ou de la gorge
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
 - Saignement
 - Les saignements peuvent se produire dans une articulation ou à la suite d'une blessure, d'une incision chirurgicale ou du site d'un cancer.
 - de l'entrée d'une injection ou du point d'entrée d'un cathéter dans une veine
 - Des saignements peuvent se produire en cas d'amas.
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
 - Résultats inhabituels des tests de laboratoire sur la fonction hépatique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
 Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
 En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dabigatran etexilate Leon Farma

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou le blister après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Pour blister : Ne pas conserver au-dessus de 30° C.

Ne jetez pas de médicaments dans les eaux usées. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dabigatran etexilate Leon Farma

- La substance active est le dabigatran etexilate. Chaque gélule contient 75 mg d'etexilate de dabigatran (sous forme de mésilate).
- Les autres ingrédients sont l'acide tartrique, l'hydroxypropylcellulose, le talc et l'hypromellose.
- L'enveloppe de la gélule contient du chlorure de potassium, de la carraghénine, du dioxyde de titane (E171) et de l'hypromellose.

A quoi ressemble le Dabigatran etexilate Leon Farma et contenu de l'emballage

Le dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg se présente sous la forme de gélules (environ 18 mm) avec un capuchon opaque blanc et un corps opaque blanc, remplies de pastilles jaune clair à jaunâtres.

Dabigatran etexilate Leon Farma est disponible dans des emballages contenant 10, 30 ou 60 gélules dans des blisters en aluminium-aluminium.

Dabigatran etexilate Leon Farma est disponible en paquets contenant 10 x 1, 30 x 1 ou 60 x 1, gélules dans des blisters de doses unitaires perforés en aluminium.

Toutes les tailles d'emballage ne peuvent pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Politique industrielle Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAGNE

Fabricant

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPAGNE

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxembourg

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

République tchèque

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Danemark

Malte

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Allemagne

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Espagne

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Irlande

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italie

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Lettonie

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Pays-Bas

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norvège

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Slovénie

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Suomi/Finlande

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Royaume-Uni (Irlande du Nord)

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est ~~Février 2024~~

Autres sources d'information

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

Notice d'information : Informations pour le patient
Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg gélules
dabigatran etexilate

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous. Ne le transmettez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs signes de maladie sont les mêmes que les vôtres.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles qui ne sont pas mentionnés dans cette notice. Voir la section 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Dabigatran etexilate Leon Farma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Comment prendre Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dabigatran etexilate Leon Farma et dans quels cas est-il utilisé

Dabigatran etexilate Leon Farma contient la substance active dabigatran etexilate et appartient à un groupe de médicaments appelés anticoagulants. Il agit en bloquant une substance du corps qui est impliquée dans la formation de caillots sanguins.

Dabigatran etexilate Leon Farma est utilisé chez les adultes pour :

- prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines après une opération de remplacement du genou ou de la hanche.
- prévenir la formation de caillots sanguins dans le cerveau (accident vasculaire cérébral) et dans d'autres vaisseaux sanguins du corps si vous souffrez d'une forme d'irrégularité du rythme cardiaque appelée fibrillation auriculaire non valvulaire et d'au moins un autre facteur de risque.
- traiter les caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons et prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons.

Le dabigatran etexilate Leon Farma est utilisé chez les enfants pour :

- traiter les caillots sanguins et prévenir leur réapparition.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma

Ne prenez Dabigatran etexilate Leon Farma

- si vous êtes allergique au dabigatran etexilate ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés dans la section 6).
- si vous avez une fonction rénale très réduite.

- si vous avez des saignements.
- si vous souffrez d'une maladie dans un organe du corps qui augmente le risque de saignement grave (par exemple, ulcère de l'estomac, blessure ou saignement dans le cerveau, opération récente du cerveau ou des yeux).
- si vous avez une tendance accrue aux saignements. Cette tendance peut être innée, de cause inconnue ou due à d'autres médicaments.
- si vous prenez des médicaments pour prévenir la coagulation sanguine (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban ou héparine), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant, si vous avez une voie veineuse ou artérielle et que vous recevez de l'héparine par cette voie pour la maintenir ouverte ou si votre rythme cardiaque est rétabli à la normale par une procédure appelée ablation par cathéter pour la fibrillation auriculaire.
- si vous avez une fonction hépatique gravement réduite ou une maladie hépatique pouvant entraîner la mort.
- si vous prenez du kétoconazole ou de l'itraconazole par voie orale, des médicaments pour traiter les infections fongiques.
- si vous prenez de la ciclosporine par voie orale, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si vous prenez de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.
- si vous prenez un produit associant le glécaprévir et le pibrentasvir, un médicament antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C
- si vous avez reçu une valve cardiaque artificielle qui nécessite une fluidification permanente du sang.

Avvertissements et précautions

Parlez à votre médecin avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma. Vous pouvez également avoir besoin de parler à votre médecin pendant le traitement avec ce médicament si vous présentez des symptômes ou si vous devez subir une intervention chirurgicale.

Informez votre médecin si vous souffrez ou avez souffert d'une affection ou d'une maladie, en particulier de l'une de celles figurant dans la liste suivante :

- si vous présentez un risque accru de saignement, tel que
 - si vous avez récemment eu des saignements.
 - si vous avez subi un prélèvement chirurgical de tissu (biopsie) au cours du dernier mois.
 - si vous avez subi une blessure grave (par exemple, une fracture, un traumatisme crânien ou toute blessure nécessitant un traitement chirurgical).
 - si vous souffrez d'une inflammation du gosier ou de l'estomac.
 - si vous avez des problèmes de reflux du suc gastrique dans l'œsophage.
 - si vous recevez des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement. Voir 'Autres médicaments et Dabigatran etexilate Leon Farma' ci-dessous.
 - si vous prenez des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofénac, l'ibuprofène, le piroxicam.
 - si vous souffrez d'une infection du cœur (endocardite bactérienne).
 - si vous savez que votre fonction rénale est diminuée ou que vous souffrez de déshydratation (les symptômes comprennent la sensation de soif et l'émission de quantités réduites d'urine de couleur foncée (concentrée) ou moussante).
 - si vous avez plus de 75 ans.
 - si vous êtes un patient adulte et que vous pesez 50 kg ou moins.
 - uniquement pour les enfants : si l'enfant souffre d'une infection autour ou à l'intérieur du cerveau.
- si vous avez eu une crise cardiaque ou si l'on a diagnostiqué chez vous des maladies qui augmentent le risque de crise cardiaque.

- si vous souffrez d'une maladie du foie associée à des changements dans les analyses de sang. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée dans ce cas.

Prendre des précautions particulières avec Dabigatran etexilate Leon Farma

- si vous devez subir une opération :
Dans ce cas, Dabigatran etexilate Leon Farma devra être arrêté temporairement en raison d'un risque accru de saignement pendant et peu après une opération. Il est très important de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma avant et après l'opération exactement aux heures indiquées par votre médecin.
- si une opération nécessite un cathéter ou une injection dans la colonne vertébrale (par exemple pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une réduction de la douleur) :
 - il est très important de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma avant et après l'opération exactement aux heures indiquées par votre médecin.
 - informez immédiatement votre médecin en cas d'engourdissement ou de faiblesse des jambes ou de problèmes intestinaux ou vésicaux après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.
- si vous tombez ou si vous vous blessez pendant le traitement, en particulier si vous vous cognez la tête. Veuillez consulter un médecin de toute urgence. Il se peut que vous deviez être examiné par un médecin, car vous pourriez présenter un risque accru d'hémorragie.
- si vous savez que vous êtes atteint d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (un trouble du système immunitaire qui entraîne un risque accru de formation de caillots sanguins), informez-en votre médecin qui décidera s'il est nécessaire de modifier le traitement.

Autres médicaments et Dabigatran etexilate Leon Farma

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, **vous devez informer votre médecin avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma, si vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessous :**

- Médicaments destinés à réduire la coagulation sanguine (par exemple warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acide acétylsalicylique).
- Médicaments pour traiter les infections fongiques (par exemple, kétoconazole, itraconazole), sauf s'ils sont appliqués uniquement sur la peau.
- Médicaments pour traiter les battements cardiaques anormaux (par exemple amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil). Si vous prenez des médicaments contenant de l'amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil, votre médecin peut vous demander d'utiliser une dose réduite de Dabigatran etexilate Leon Farma en fonction de la pathologie pour laquelle il vous a été prescrit. Voir la section 3.
- Médicaments destinés à prévenir le rejet de l'organe après une transplantation (par exemple, tacrolimus, ciclosporine)
- Produit associant le glécaprévir et le pibrentasvir (un médicament antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C).
- Médicaments anti-inflammatoires et analgésiques (par exemple, acide acétylsalicylique, ibuprofène, diclofénac)
- Le millepertuis, une plante médicinale contre la dépression
- Médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- Rifampicine ou clarithromycine (deux antibiotiques)
- Médicaments antiviraux pour le SIDA (par exemple ritonavir)
- Certains médicaments pour le traitement de l'épilepsie (par exemple, carbamazépine, phénytoïne)

Grossesse et allaitement

Les effets du Dabigatran etexilate Leon Farma sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous dise que vous pouvez le faire en toute sécurité. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez Dabigatran etexilate Leon Farma.

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Dabigatran etexilate Leon Farma.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le dabigatran etexilate Leon Farma n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment prendre Dabigatran etexilate Leon Farma

Les gélules de dabigatran etexilate Leon Farma peuvent être utilisées chez les adultes et les enfants âgés de 8 ans ou plus qui sont capables d'avaler les gélules entières. Il existe d'autres formes posologiques adaptées à l'âge pour le traitement des enfants de moins de 8 ans :

- D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour l'administration à cette population, telles que les granulés enrobés qui peuvent être utilisés chez les enfants âgés de moins de 12 ans dès que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.
- Les autres formes pharmaceutiques telles que la poudre et le solvant pour solution orale ne doivent être utilisées que chez les enfants âgés de moins d'un an.

Prenez toujours ce médicament en suivant scrupuleusement les indications de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma comme recommandé pour les conditions suivantes :

Prévention de la formation de caillots sanguins après une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche

La dose recommandée est de **220 mg une fois par jour** (2 gélules de 110 mg).

Si votre **fonction rénale est diminuée** de plus de la moitié ou si vous êtes âgé de **75 ans ou plus**, la dose recommandée est de **150 mg une fois par jour** (2 gélules de 75 mg).

Si vous prenez des médicaments contenant de l'**amiodarone, de la quinidine ou du vérapamil**, la dose recommandée est de **150 mg une fois par jour** (2 gélules de 75 mg).

Si vous prenez des **médicaments contenant du vérapamil et que votre fonction rénale est diminuée de plus de** la moitié, vous devez être traité avec une dose réduite de **75 mg de Dabigatran etexilate Leon Farma** car votre risque de saignement peut être augmenté.

Pour les deux types de chirurgie, le traitement ne doit pas être commencé s'il y a des saignements au niveau du site de l'opération. Si le traitement ne peut être commencé que le lendemain de l'opération, il convient de commencer par 2 gélules une fois par jour.

Après une arthroplastie du genou

Vous devez commencer le traitement par Dabigatran etexilate Leon Farma dans les 1- 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, en prenant une seule gélule. Ensuite, vous devez prendre deux gélules une fois par jour pendant un total de 10 jours.

Après une arthroplastie de la hanche

Vous devez commencer le traitement par Dabigatran etexilate Leon Farma dans les 1- 4 heures qui suivent la fin de l'intervention chirurgicale, en prenant une seule gélule. Ensuite, vous devez prendre deux gélules une fois par jour pendant un total de 28- 35 jours.

Prévention de l'obstruction des vaisseaux cérébraux ou corporels par la formation de caillots sanguins se développant après des battements cardiaques anormaux et traitement des caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons, y compris la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons.

La dose recommandée est de 300 mg, à raison d'**une gélule de 150 mg deux fois par jour**.

Si vous avez **80 ans ou plus**, la dose recommandée est de 220 mg, à raison d'**une gélule de 110 mg deux fois par jour**.

Si vous prenez des **médicaments contenant du vérapamil**, vous devez être traité avec une dose réduite de Dabigatran etexilate Leon Farma 220 mg en **une gélule de 110 mg deux fois par jour**, car votre risque de saignement peut être augmenté.

Si vous présentez un **risque de saignement potentiellement plus élevé**, votre médecin peut décider de vous prescrire une dose de 220 mg sous la forme d'**une gélule de 110 mg deux fois par jour**.

Vous pouvez continuer à prendre ce médicament si votre rythme cardiaque doit être rétabli à la normale par une procédure appelée cardioversion. Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma comme votre médecin vous l'a indiqué.

Si un dispositif médical (stent) a été déployé dans un vaisseau sanguin pour le maintenir ouvert lors d'une procédure appelée intervention coronarienne percutanée avec pose de stent, vous pouvez être traité par Dabigatran etexilate Leon Farma après que votre médecin ait décidé que le contrôle de la coagulation sanguine est normal. Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma comme votre médecin vous l'a indiqué.

Traitement des caillots sanguins et prévention de leur réapparition chez les enfants

Dabigatran etexilate Leon Farma doit être pris deux fois par jour, une dose le matin et une dose le soir, à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle entre les prises doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée dépend du poids et de l'âge. Votre médecin déterminera la dose correcte. Votre médecin peut ajuster la dose en fonction de l'évolution du traitement. Continuez à utiliser tous les autres médicaments, sauf si votre médecin vous demande d'arrêter d'en prendre.

Le tableau 1 indique les doses quotidiennes uniques et totales de Dabigatran etexilate Leon Farma en milligrammes (mg). Les doses dépendent du poids en kilogrammes (kg) et de l'âge en années du patient.

Tableau 1 : Tableau de dosage des gélules de dabigatran etexilate Leon Farma.

Combinaisons poids/âge		Dose unique en mg	Dose journalière totale
Poids en kg	Âge en années		
11 à moins de 13 kg	8 à moins de 9 ans	75	150
13 à moins de 16 kg	8 à moins de 11 ans	110	220
16 à moins de 21 kg	8 à moins de 14 ans	110	220
21 à moins de 26 kg	8 à moins de 16 ans	150	300
26 à moins de 31 kg	8 à moins de 18 ans	150	300
31 à moins de 41 kg	8 à moins de 18 ans	185	370
41 à moins de 51 kg	8 à moins de 18 ans	220	440
51 à moins de 61 kg	8 à moins de 18 ans	260	520
61 à moins de 71 kg	8 à moins de 18 ans	300	600

71 à moins de 81 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
81 kg ou plus	De 10 à moins de 18 ans	300	600

Doses uniques nécessitant des combinaisons de plus d'une gélule :

- 300 mg : deux gélules de 150 mg ou quatre gélules de 75 mg
260 mg : une gélule de 110 mg plus une gélule de 150 mg ou
une gélule de 110 mg et deux gélules de 75 mg
220 mg : deux gélules de 110 mg
185 mg : une gélule de 75 mg plus une gélule de 110 mg
150 mg : une gélule de 150 mg ou deux gélules de 75 mg

Comment prendre le Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma peut être pris avec ou sans nourriture. La gélule doit être avalée entière avec un verre d'eau, afin d'assurer l'arrivée du médicament dans l'estomac. Il ne faut pas casser, mâcher ou vider les granulés de la gélule, car cela pourrait augmenter le risque de saignement.

Changement de traitement anticoagulant

Sans avis spécifique de votre médecin, ne modifiez pas votre traitement anticoagulant.

Si vous avez pris plus de Dabigatran etexilate Leon Farma que vous n'auriez dû

La prise d'une trop grande quantité de ce médicament augmente le risque de saignement. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de gélules. Des options de traitement spécifiques sont disponibles.

Si vous oubliez de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma

Prévention de la formation de caillots sanguins après une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche

Continuez à prendre les doses quotidiennes restantes de Dabigatran etexilate Leon Farma à la même heure le jour suivant. Ne prenez pas de dose double pour compenser une dose oubliée.

Utilisation chez l'adulte : Prévention de l'obstruction des vaisseaux cérébraux ou corporels par la formation de caillots sanguins se développant après des battements cardiaques anormaux et traitement des caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons, y compris la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons.

Utilisation chez les enfants : Traitement des caillots sanguins et prévention de leur réapparition.

Une dose oubliée peut encore être prise jusqu'à 6 heures avant la dose suivante.

Une dose oubliée doit être omise si le temps restant est inférieur à 6 heures avant la prochaine dose prévue. Ne doublez pas une dose pour compenser une dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre le Dabigatran etexilate Leon Farma

Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma exactement comme prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de développer un caillot sanguin pourrait être plus élevé si vous arrêtez le traitement trop tôt. Contactez votre médecin si vous souffrez d'indigestion après avoir pris Dabigatran etexilate Leon Farma.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires, bien que tout le monde ne les subisse pas.

Le dabigatran etexilate Leon Farma affecte la coagulation du sang, de sorte que la plupart des effets secondaires sont liés à des signes tels que des ecchymoses ou des saignements. Des saignements importants ou sévères peuvent survenir, ils constituent les effets secondaires les plus graves et, quelle que soit leur localisation, ils peuvent devenir invalidants, menacer le pronostic vital ou même entraîner la mort. Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être évidents.

Si vous constatez un saignement qui ne s'arrête pas de lui-même ou si vous présentez des signes de saignement excessif (faiblesse exceptionnelle, fatigue, pâleur, vertiges, maux de tête ou gonflement inexplicable), consultez immédiatement votre médecin. Celui-ci pourra décider de vous surveiller de plus près ou de modifier votre traitement.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez une réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges.

Les effets secondaires possibles sont énumérés ci-dessous, classés selon leur probabilité d'apparition.

Prévention de la formation de caillots sanguins après une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche

Fréquente (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang (la substance contenue dans les globules rouges).
- Résultats inhabituels des tests de laboratoire sur la fonction hépatique

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Les saignements peuvent survenir par le nez, dans l'estomac ou l'intestin, dans le pénis/vagin ou les voies urinaires (y compris le sang dans l'urine qui la colore en rose ou en rouge), dans les amas, dans le rectum, sous la peau, dans une articulation, à la suite d'une blessure ou d'une opération.
- Formation d'hématomes ou d'ecchymoses après une opération
- Sang détecté dans les selles par un test de laboratoire
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Diminution de la proportion de cellules sanguines
- Réaction allergique
- Vomissements
- Selles liquides ou molles fréquentes
- Se sentir malade
- Sécrétion de la plaie (liquide exsudant de la plaie chirurgicale)
- Augmentation des enzymes hépatiques
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, causé par des problèmes de foie ou de sang

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Saignement
- Le saignement peut se produire dans le cerveau, à partir d'une incision chirurgicale, du point d'entrée d'une injection ou du point d'entrée d'un cathéter dans une veine.
- Écoulement taché de sang à l'endroit où un cathéter a pénétré dans une veine
- Toux de sang ou d'expectorations teintées de sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang après une intervention chirurgicale
- Réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges
- Réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption cutanée caractérisée par des bosses rouge foncé, surélevées et qui démangent, causée par une réaction allergique.
- Changement soudain de la peau qui affecte sa couleur et son apparence

- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation du gosier et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Maux de ventre ou d'estomac
- Indigestion
- Difficultés de déglutition
- Liquide sortant d'une plaie
- Liquide sortant d'une plaie après une opération

Non connu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Diminution du nombre ou même absence de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
- Perte de cheveux

Prévention de l'obstruction des vaisseaux cérébraux ou corporels par la formation de caillots sanguins se développant après des battements cardiaques anormaux

Fréquente (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Des saignements peuvent se produire par le nez, dans l'estomac ou l'intestin, dans le pénis/vagin ou les voies urinaires (y compris du sang dans l'urine qui colore l'urine en rose ou en rouge), ou sous la peau.
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Maux de ventre ou d'estomac
- Indigestion
- Selles liquides ou molles fréquentes
- Se sentir malade

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Saignement
- Les saignements peuvent provenir des pieux, du rectum ou du cerveau.
- Formation d'hématomes
- Toux de sang ou d'expectorations teintées de sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang (la substance contenue dans les globules rouges).
- Réaction allergique
- Changement soudain de la peau qui affecte sa couleur et son apparence
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation du gosier et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Vomissements
- Difficultés de déglutition
- Résultats inhabituels des tests de laboratoire sur la fonction hépatique

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Le saignement peut se produire dans une articulation, à partir d'une incision chirurgicale, d'une blessure, du site d'injection ou du site d'introduction d'un cathéter dans une veine.
- Réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges
- Réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage ou de la gorge

- Éruption cutanée caractérisée par des bosses rouge foncé, surélevées et qui démangent, causée par une réaction allergique.
- Diminution de la proportion de cellules sanguines.
- Augmentation des enzymes hépatiques
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, causé par des problèmes de foie ou de sang

Non connu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Diminution du nombre ou même absence de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
- Perte de cheveux

Dans une étude clinique, le taux d'infarctus avec le Dabigatran etexilate Leon Farma était numériquement plus élevé qu'avec la warfarine. L'incidence globale était faible.

Traitement des caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons, y compris la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et/ou des poumons.

Fréquente (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Des saignements peuvent se produire par le nez, dans l'estomac ou l'intestin, dans le rectum, dans le pénis/vagin ou les voies urinaires (y compris du sang dans l'urine qui la colore en rose ou en rouge), ou sous la peau.
- Indigestion

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Saignement
- Le saignement peut se produire dans une articulation ou à la suite d'une blessure.
- Des saignements peuvent se produire en cas de pieux
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Formation d'hématomes
- Toux de sang ou d'expectorations teintées de sang
- Réaction allergique
- Changement soudain de la peau qui affecte sa couleur et son apparence
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation du gosier et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Se sentir malade
- Vomissements
- Maux de ventre ou d'estomac
- Selles liquides ou molles fréquentes
- Résultats inhabituels des tests de laboratoire sur la fonction hépatique
- Augmentation des enzymes hépatiques

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Des saignements peuvent se produire à partir d'une incision chirurgicale, du site d'injection ou du site d'introduction d'un cathéter dans une veine ou du cerveau.
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges
- Réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption cutanée caractérisée par des bosses rouge foncé, surélevées et qui démangent, causée par une réaction allergique.

- Difficultés de déglutition

Non connu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang (la substance contenue dans les globules rouges).
- Diminution de la proportion de cellules sanguines
- Diminution du nombre ou même absence de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, causé par des problèmes de foie ou de sang
- Perte de cheveux

Dans le programme d'étude, le taux d'infarctus avec le Dabigatran etexilate Leon Farma était plus élevé qu'avec la warfarine. L'incidence globale était faible. Aucun déséquilibre dans le taux d'infarctus n'a été observé chez les patients traités par le dabigatran par rapport aux patients traités par le placebo.

Traitement des caillots sanguins et prévention de leur réapparition chez les enfants

Fréquente (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- une diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- une diminution du nombre de plaquettes dans le sang
 - Éruption cutanée : bosses rouge foncé, surélevées et qui démangent, causées par une réaction allergique.
 - Changement soudain de la peau qui affecte sa couleur et son apparence
 - Formation d'hématomes
- Saignement de nez
- reflux du suc gastrique dans l'œsophage
 - Vomissements
- Se sentir malade
 - Selles molles ou liquides fréquentes
 - Indigestion
 - Perte de cheveux
 - Augmentation des enzymes hépatiques

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Diminution du nombre de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
 - Les saignements peuvent se produire dans l'estomac ou l'intestin, dans le cerveau, dans le rectum, dans les voies respiratoires ou dans les voies urinaires (y compris du sang dans l'urine qui colore l'urine en rose ou en rouge), ou sous la peau.
- une baisse de la quantité d'hémoglobine dans le sang (substance contenue dans les globules rouges)
 - Diminution de la proportion de cellules sanguines
 - Itching
 - Toux avec du sang ou des crachats teintés de sang
 - Maux de ventre ou d'estomac
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
 - Réaction allergique
- Difficultés de déglutition
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, causé par des problèmes de foie ou de sang.

Non connu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Manque de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
 - Réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges.
 - Réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage ou de la gorge

- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
 - Saignement
 - Les saignements peuvent se produire dans une articulation ou à la suite d'une blessure, d'une incision chirurgicale ou du site d'un cancer.
 - de l'entrée d'une injection ou du site d'entrée d'un cathéter dans une veine
 - Des saignements peuvent se produire en cas d'amas.
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
 - Résultats inhabituels des tests de laboratoire sur la fonction hépatique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver le dabigatran etexilate Leon Farma

Conserver ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou le blister après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Pour blister : Ne pas conserver au-dessus de 30° C.

Ne jetez pas de médicaments dans les eaux usées. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dabigatran etexilate Leon Farma

- La substance active est le dabigatran etexilate. Chaque gélule contient 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate).
- Les autres ingrédients sont l'acide tartrique, l'hydroxypropylcellulose, le talc et l'hypromellose.
- L'enveloppe de la gélule contient du carmin d'indigo (E132), du chlorure de potassium, de la carraghénine, du dioxyde de titane (E171) et de l'hypromellose.

A quoi ressemble le Dabigatran etexilate Leon Farma et contenu de l'emballage

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg sont des gélules (environ 19 mm) avec un capuchon opaque bleu clair et un corps opaque bleu clair, remplies de granulés blanc cassé à jaunâtres.

Dabigatran etexilate Leon Farma est disponible en paquets contenant 10, 30, 60 ou 180 gélules dans des blisters en aluminium-aluminium.

Le dabigatran etexilate Leon Farma est disponible en paquets contenant 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ou 180 x 1 gélules dans des blisters de doses unitaires perforés en aluminium.

Toutes les tailles d'emballage ne peuvent pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Politique industrielle Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAGNE

Fabricant

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPAGNE

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

République tchèque

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Danemark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Allemagne

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Espagne

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Hrvatska**Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxembourg

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Malte

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Pays-Bas

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norvège

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Irlande

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italie

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Lettonie

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Slovénie

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Suomi/Finlande

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Royaume-Uni (Irlande du Nord)

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est ~~Février 2024~~ Février 2024

Autres sources d'information

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

Notice d'information : Informations pour le patient
Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg gélules
dabigatran etexilate

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous. Ne le transmettez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs signes de maladie sont les mêmes que les vôtres.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles qui ne sont pas mentionnés dans cette notice. Voir la section 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Dabigatran etexilate Leon Farma et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Comment prendre Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dabigatran etexilate Leon Farma et dans quels cas est-il utilisé

Dabigatran etexilate Leon Farma contient la substance active dabigatran etexilate et appartient à un groupe de médicaments appelés anticoagulants. Il agit en bloquant une substance du corps qui est impliquée dans la formation de caillots sanguins.

Le dabigatran etexilate Leon Farma est utilisé chez les adultes pour :

- prévenir la formation de caillots sanguins dans le cerveau (accident vasculaire cérébral) et dans d'autres vaisseaux sanguins du corps si vous souffrez d'une forme d'irrégularité du rythme cardiaque appelée fibrillation auriculaire non valvulaire et d'au moins un autre facteur de risque.
- traiter les caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons et prévenir la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons.

Le dabigatran etexilate Leon Farma est utilisé chez les enfants pour :

-traiter les caillots sanguins et prévenir la réapparition des caillots sanguins.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma

Ne prenez Dabigatran etexilate Leon Farma

- si vous êtes allergique au dabigatran etexilate ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés dans la section 6).
- si vous avez une fonction rénale très réduite.
- si vous avez des saignements.
- si vous souffrez d'une maladie dans un organe du corps qui augmente le risque de saignement grave (par exemple, ulcère de l'estomac, blessure ou saignement dans le cerveau, opération récente du cerveau ou des yeux).

- si vous avez une tendance accrue aux saignements. Cette tendance peut être innée, de cause inconnue ou due à d'autres médicaments.
- si vous prenez des médicaments pour prévenir la coagulation sanguine (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban ou héparine), sauf en cas de changement de traitement anticoagulant, si vous avez une voie veineuse ou artérielle et que vous recevez de l'héparine par cette voie pour la maintenir ouverte ou si votre rythme cardiaque est rétabli à la normale par une procédure appelée ablation par cathéter pour la fibrillation auriculaire.
- si vous avez une fonction hépatique gravement réduite ou une maladie hépatique pouvant entraîner la mort.
- si vous prenez du kétoconazole ou de l'itraconazole par voie orale, des médicaments pour traiter les infections fongiques.
- si vous prenez de la ciclosporine par voie orale, un médicament destiné à prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- si vous prenez de la dronédarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.
- si vous prenez un produit associant le glécaprévir et le pibrentasvir, un médicament antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C
- si vous avez reçu une valve cardiaque artificielle qui nécessite une fluidification permanente du sang.

Avertissements et précautions

Parlez à votre médecin avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma. Vous pouvez également avoir besoin de parler à votre médecin pendant le traitement avec ce médicament si vous présentez des symptômes ou si vous devez subir une intervention chirurgicale.

Informez votre médecin si vous souffrez ou avez souffert d'une affection ou d'une maladie, en particulier de l'une de celles figurant dans la liste suivante :

- si vous présentez un risque accru de saignement, tel que
 - si vous avez récemment eu des saignements.
 - si vous avez subi un prélèvement chirurgical de tissu (biopsie) au cours du dernier mois.
 - si vous avez subi une blessure grave (par exemple, une fracture, un traumatisme crânien ou toute blessure nécessitant un traitement chirurgical).
 - si vous souffrez d'une inflammation du gosier ou de l'estomac.
 - si vous avez des problèmes de reflux du suc gastrique dans l'œsophage.
 - si vous recevez des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement. Voir 'Autres médicaments et Dabigatran etexilate Leon Farma' ci-dessous.
 - si vous prenez des médicaments anti-inflammatoires tels que le diclofénac, l'ibuprofène, le piroxicam.
 - si vous souffrez d'une infection du cœur (endocardite bactérienne).
 - si vous savez que votre fonction rénale est diminuée ou que vous souffrez de déshydratation (les symptômes comprennent la sensation de soif et l'émission de quantités réduites d'urine de couleur foncée (concentrée) ou moussante).
 - si vous avez plus de 75 ans.
 - si vous êtes un patient adulte et que vous pesez 50 kg ou moins.
 - uniquement pour les enfants : si l'enfant souffre d'une infection autour ou à l'intérieur du cerveau.
- si vous avez eu une crise cardiaque ou si l'on a diagnostiqué chez vous des maladies qui augmentent le risque de crise cardiaque.
- si vous souffrez d'une maladie du foie associée à des changements dans les analyses de sang. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée dans ce cas.

Prendre des précautions particulières avec Dabigatran etexilate Leon Farma

- si vous devez subir une opération :
Dans ce cas, Dabigatran etexilate Leon Farma devra être arrêté temporairement en raison d'un risque accru de saignement pendant et peu après une opération. Il est très important de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma avant et après l'opération exactement aux heures indiquées par votre médecin.
- si une opération nécessite un cathéter ou une injection dans la colonne vertébrale (par exemple pour une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une réduction de la douleur) :
 - il est très important de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma avant et après l'opération exactement aux heures indiquées par votre médecin.
 - informez immédiatement votre médecin en cas d'engourdissement ou de faiblesse des jambes ou de problèmes intestinaux ou vésicaux après la fin de l'anesthésie, car des soins urgents sont nécessaires.
- si vous tombez ou si vous vous blessez pendant le traitement, en particulier si vous vous cognez la tête. Veuillez consulter un médecin de toute urgence. Il se peut que vous deviez être examiné par un médecin, car vous pourriez présenter un risque accru d'hémorragie.
- si vous savez que vous êtes atteint d'une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (un trouble du système immunitaire qui entraîne un risque accru de formation de caillots sanguins), informez-en votre médecin qui décidera s'il est nécessaire de modifier le traitement.

Autres médicaments et Dabigatran etexilate Leon Farma

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, **vous devez informer votre médecin avant de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma, si vous prenez l'un des médicaments listés ci-dessous :**

- Médicaments destinés à réduire la coagulation sanguine (par exemple warfarine, phenprocoumone, acénocoumarol, héparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acide acétylsalicylique).
- Médicaments pour traiter les infections fongiques (par exemple, kétoconazole, itraconazole), sauf s'ils sont appliqués uniquement sur la peau.
- Médicaments pour traiter les battements cardiaques anormaux (par exemple amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil). Si vous prenez des médicaments contenant du vérapamil, votre médecin peut vous demander d'utiliser une dose réduite de Dabigatran etexilate Leon Farma en fonction de la pathologie pour laquelle il vous a été prescrit. Voir la section 3.
- Médicaments destinés à prévenir le rejet de l'organe après une transplantation (par exemple, tacrolimus, ciclosporine)
- Produit associant le glécaprévir et le pibrentasvir (un médicament antiviral utilisé pour traiter l'hépatite C).
- Médicaments anti-inflammatoires et analgésiques (par exemple, acide acétylsalicylique, ibuprofène, diclofénac)
- Le millepertuis, une plante médicinale contre la dépression
- Médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- Rifampicine ou clarithromycine (deux antibiotiques)
- Médicaments antiviraux pour le SIDA (par exemple ritonavir)
- Certains médicaments pour le traitement de l'épilepsie (par exemple, carbamazépine, phénytoïne)

Grossesse et allaitement

Les effets du Dabigatran etexilate Leon Farma sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous

dise que vous pouvez le faire en toute sécurité. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez Dabigatran etexilate Leon Farma.

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Dabigatran etexilate Leon Farma.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le dabigatran etexilate Leon Farma n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment prendre Dabigatran etexilate Leon Farma

Les gélules de dabigatran etexilate Leon Farma peuvent être utilisées chez les adultes et les enfants âgés de 8 ans ou plus qui sont capables d'avaler les gélules entières. Il existe d'autres formes posologiques adaptées à l'âge pour le traitement des enfants de moins de 8 ans :

- D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour l'administration à cette population, telles que les granulés enrobés qui peuvent être utilisés chez les enfants âgés de moins de 12 ans dès que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.
- Les autres formes pharmaceutiques telles que la poudre et le solvant pour solution orale ne doivent être utilisées que chez les enfants âgés de moins d'un an.

Prenez toujours ce médicament en suivant scrupuleusement les indications de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma comme recommandé pour les conditions suivantes :

Prévention de l'obstruction des vaisseaux cérébraux ou corporels par la formation de caillots sanguins se développant après des battements cardiaques anormaux et traitement des caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons, y compris la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons.

La dose recommandée est de 300 mg, à raison d'une **gélule de 150 mg deux fois par jour**.

Si vous avez **80 ans ou plus**, la dose recommandée est de 220 mg, à raison d'une **gélule de 110 mg deux fois par jour**.

Si vous prenez des **médicaments contenant du vérapamil**, vous devez être traité avec une dose réduite de Dabigatran etexilate Leon Farma 220 mg en **une gélule de 110 mg deux fois par jour**, car votre risque de saignement peut être augmenté.

Si vous présentez un **risque potentiellement plus élevé de saignement**, votre médecin peut décider de vous prescrire une dose de 220 mg sous la forme d'une **gélule de 110 mg deux fois par jour**.

Vous pouvez continuer à prendre ce médicament si votre rythme cardiaque doit être rétabli à la normale par une procédure appelée cardioversion ou par une procédure appelée ablation par cathéter pour la fibrillation auriculaire. Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma comme votre médecin vous l'a indiqué.

Si un dispositif médical (stent) a été déployé dans un vaisseau sanguin pour le maintenir ouvert lors d'une procédure appelée intervention coronarienne percutanée avec pose de stent, vous pouvez être traité par Dabigatran etexilate Leon Farma après que votre médecin ait décidé que le contrôle de la coagulation sanguine est normal. Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma comme votre médecin vous l'a indiqué.

Traitement des caillots sanguins et prévention de leur réapparition chez les enfants

Dabigatran etexilate Leon Farma doit être pris deux fois par jour, une dose le matin et une dose le soir, à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle entre les prises doit être aussi proche que possible de 12 heures.

La dose recommandée dépend du poids et de l'âge. Votre médecin déterminera la dose correcte. Votre médecin peut ajuster la dose en fonction de l'évolution du traitement. Continuez à utiliser tous les autres médicaments, sauf si votre médecin vous demande d'arrêter d'en prendre.

Le tableau 1 indique les doses quotidiennes uniques et totales de Dabigatran etexilate Leon Farma en milligrammes (mg). Les doses dépendent du poids en kilogrammes (kg) et de l'âge en années du patient.

Tableau 1 : Tableau de dosage des gélules de dabigatran etexilate Leon Farma.

Combinaisons poids/âge		Dose unique en mg	Dose totale journalière
Poids en kg	Âge en années		
11 à moins de 13 kg	8 à moins de 9 ans	75	150
13 à moins de 16 kg	8 à moins de 11 ans	110	220
16 à moins de 21 kg	8 à moins de 14 ans	110	220
21 à moins de 26 kg	8 à moins de 16 ans	150	300
26 à moins de 31 kg	8 à moins de 18 ans	150	300
31 à moins de 41 kg	8 à moins de 18 ans	185	370
41 à moins de 51 kg	8 à moins de 18 ans	220	440
51 à moins de 61 kg	8 à moins de 18 ans	260	520
61 à moins de 71 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
71 à moins de 81 kg	8 à moins de 18 ans	300	600
81 kg ou plus	De 10 à moins de 18 ans	300	600

Doses uniques nécessitant des combinaisons de plus d'une gélule :

- 300 mg : deux gélules de 150 mg ou quatre gélules de 75 mg
- 260 mg : une gélule de 110 mg plus une gélule de 150 mg ou une gélule de 110 mg et deux gélules de 75 mg
- 220 mg : deux gélules de 110 mg
- 185 mg : une gélule de 75 mg plus une gélule de 110 mg
- 150 mg : une gélule de 150 mg ou deux gélules de 75 mg

Comment prendre le Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma peut être pris avec ou sans nourriture. La gélule doit être avalée entière avec un verre d'eau, afin d'assurer l'arrivée du médicament dans l'estomac. Il ne faut pas casser, mâcher ou vider les granules de la gélule, car cela pourrait augmenter le risque de saignement.

Changement de traitement anticoagulant

Sans avis spécifique de votre médecin, ne modifiez pas votre traitement anticoagulant.

Si vous avez pris plus de Dabigatran etexilate Leon Farma que vous n'auriez dû

La prise d'une trop grande quantité de ce médicament augmente le risque de saignement. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez pris trop de gélules. Des options de traitement spécifiques sont disponibles.

Si vous oubliez de prendre Dabigatran etexilate Leon Farma

Une dose oubliée peut encore être prise jusqu'à 6 heures avant la dose suivante.

Une dose oubliée doit être omise si le temps restant est inférieur à 6 heures avant la prochaine dose prévue. Ne doublez pas une dose pour compenser une dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre le Dabigatran etexilate Leon Farma

Prenez Dabigatran etexilate Leon Farma exactement comme prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de développer un caillot sanguin pourrait être plus élevé si vous arrêtez le traitement trop tôt. Contactez votre médecin si vous souffrez d'indigestion après avoir pris Dabigatran etexilate Leon Farma.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires, bien que tout le monde ne les subisse pas.

Le dabigatran etexilate Leon Farma affecte la coagulation du sang, de sorte que la plupart des effets secondaires sont liés à des signes tels que des ecchymoses ou des saignements. Des saignements importants ou sévères peuvent survenir, ils constituent les effets secondaires les plus graves et, quelle que soit leur localisation, ils peuvent devenir invalidants, menacer le pronostic vital ou même entraîner la mort. Dans certains cas, ces saignements peuvent ne pas être évidents.

Si vous constatez un saignement qui ne s'arrête pas de lui-même ou si vous présentez des signes de saignement excessif (faiblesse exceptionnelle, fatigue, pâleur, vertiges, maux de tête ou gonflement inexplicable), consultez immédiatement votre médecin. Celui-ci pourra décider de vous surveiller de plus près ou de modifier votre traitement.

Informez immédiatement votre médecin en cas de réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges.

Les effets secondaires possibles sont énumérés ci-dessous, regroupés en fonction de leur probabilité d'apparition.

Prévention de l'obstruction des vaisseaux cérébraux ou corporels par la formation de caillots sanguins se développant après des battements cardiaques anormaux

Fréquente (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Des saignements peuvent se produire par le nez, dans l'estomac ou l'intestin, dans le pénis/vagin ou les voies urinaires (y compris du sang dans l'urine qui colore l'urine en rose ou en rouge), ou sous la peau.
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Maux de ventre ou d'estomac
- Indigestion
- Selles liquides ou molles fréquentes
- Se sentir malade

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Saignement
- Les saignements peuvent provenir des pieux, du rectum ou du cerveau.
- Formation d'hématomes
- Toux de sang ou d'expectorations teintées de sang
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang (la substance contenue dans les globules rouges).
- Réaction allergique

- Changement soudain de la peau qui affecte sa couleur et son apparence
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation du gosier et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Vomissements
- Difficultés de déglutition
- Résultats inhabituels des tests de laboratoire sur la fonction hépatique

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Le saignement peut se produire dans une articulation, à partir d'une incision chirurgicale, d'une blessure, du site d'injection ou du site d'introduction d'un cathéter dans une veine.
- Réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges
- Réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption cutanée caractérisée par des bosses rouge foncé, surélevées et qui démangent, causée par une réaction allergique.
- Diminution de la proportion de cellules sanguines
- Augmentation des enzymes hépatiques
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, causé par des problèmes de foie ou de sang

Non connu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Diminution du nombre ou même absence de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
- Perte de cheveux

Dans une étude clinique, le taux d'infarctus avec le Dabigatran etexilate Leon Farma était numériquement plus élevé qu'avec la warfarine. L'incidence globale était faible.

Traitement des caillots sanguins dans les veines des jambes et des poumons, y compris la prévention de la réapparition de caillots sanguins dans les veines des jambes et/ou des poumons.

Fréquente (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Des saignements peuvent se produire par le nez, dans l'estomac ou l'intestin, dans le rectum, dans le pénis/vagin ou les voies urinaires (y compris du sang dans l'urine qui la colore en rose ou en rouge), ou sous la peau.
- Indigestion

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Saignement
- Le saignement peut se produire dans une articulation ou à la suite d'une blessure.
- Des saignements peuvent se produire en cas d'amygdalite.
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Formation d'hématomes
- Toux avec expectorations sanguines ou teintées de sang
- Réaction allergique
- Changement soudain de la peau qui affecte sa couleur et son apparence
- Démangeaisons
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
- Inflammation du gosier et de l'estomac
- Reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Se sentir malade
- Vomissements
- Maux de ventre ou d'estomac
- Selles liquides ou molles fréquentes

- Résultats inhabituels des tests de laboratoire sur la fonction hépatique
- Augmentation des enzymes hépatiques

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Des saignements peuvent se produire à partir d'une incision chirurgicale, du site d'injection ou du site d'introduction d'un cathéter dans une veine ou du cerveau.
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges
- Réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage ou de la gorge
- Éruption cutanée caractérisée par des bosses rouge foncé, surélevées et qui démangent, causée par une réaction allergique.
- Difficultés de déglutition

Non connu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
- Une diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang (la substance contenue dans les globules rouges).
- Diminution de la proportion de cellules sanguines
- Diminution du nombre ou même absence de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, causé par des problèmes de foie ou de sang
- Perte de cheveux

Dans le programme d'étude, le taux d'infarctus avec le Dabigatran etexilate Leon Farma était plus élevé qu'avec la warfarine. L'incidence globale était faible. Aucun déséquilibre dans le taux d'infarctus n'a été observé chez les patients traités par le dabigatran par rapport aux patients traités par le placebo.

Traitement des caillots sanguins et prévention de leur réapparition chez les enfants

Fréquente (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- une diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- une diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Éruption cutanée : bosses rouge foncé, surélevées et qui démangent, causées par une réaction allergique.
- Changement soudain de la peau qui affecte sa couleur et son apparence
- Formation d'hématomes
- Saignement de nez
- reflux du suc gastrique dans l'œsophage
- Vomissements
- Se sentir malade
- Selles molles ou liquides fréquentes
- Indigestion
- Perte de cheveux
- Augmentation des enzymes hépatiques

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Diminution du nombre de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
- Les saignements peuvent se produire dans l'estomac ou l'intestin, dans le cerveau, dans le rectum, dans les voies respiratoires ou dans les voies respiratoires, pénis/vagin ou voies urinaires (y compris du sang dans l'urine qui colore l'urine en rose ou en rouge), ou sous la peau.
- la peau
- une baisse de la quantité d'hémoglobine dans le sang (substance contenue dans les globules rouges)
- Diminution de la proportion de cellules sanguines
- Itching

- Toux avec du sang ou des crachats teintés de sang
- Maux de ventre ou d'estomac
- Inflammation de l'œsophage et de l'estomac
- Réaction allergique
- Difficultés de déglutition
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, causé par des problèmes de foie ou de sang.

Non connu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Manque de globules blancs (qui aident à combattre les infections)
 - Réaction allergique grave entraînant des difficultés respiratoires ou des vertiges.
 - Réaction allergique grave provoquant un gonflement du visage ou de la gorge
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante
 - Saignement
 - Les saignements peuvent se produire dans une articulation ou à la suite d'une blessure, d'une incision chirurgicale ou du site d'un cancer.
- de l'entrée d'une injection ou du point d'entrée d'un cathéter dans une veine
 - Des saignements peuvent se produire en cas d'amas.
- Ulcère de l'estomac ou de l'intestin (y compris ulcère de l'œsophage)
 - Résultats inhabituels des tests de laboratoire sur la fonction hépatique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dabigatran etexilate Leon Farma

Conserver ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou le blister après "EXP". La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Pour blister : Ne pas conserver au-dessus de 30° C.

Ne jetez pas de médicaments dans les eaux usées. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dabigatran etexilate Leon Farma

- La substance active est le dabigatran etexilate. Chaque gélule contient 150 mg d'etexilate de dabigatran (sous forme de mésilate).
- Les autres ingrédients sont l'acide tartrique, l'hydroxypropylcellulose, le talc et l'hypromellose.
- L'enveloppe de la gélule contient de l'indigo carmin (E132), du chlorure de potassium, de la carraghénine, du dioxyde de titane (E171) et de l'hypromellose.

A quoi ressemble le Dabigatran etexilate Leon Farma et contenu de l'emballage

Le dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg est une gélule (environ 22 mm) avec un capuchon opaque bleu clair et un corps opaque blanc, remplie de granulés blanc cassé à jaunâtres.

Dabigatran etexilate Leon Farma est disponible en paquets contenant 30, 60 ou 180 gélules dans des blisters en aluminium-aluminium.

Le dabigatran etexilate Leon Farma est disponible en paquets contenant 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ou 180 x 1 gélules dans des blisters de doses unitaires perforés en aluminium.

Toutes les tailles d'emballage ne peuvent pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Politique industrielle Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAGNE

Fabricant

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPAGNE

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxembourg

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

République tchèque

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Danemark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Malte

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Allemagne

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Pays-Bas

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Norvège

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Espagne

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Irlande

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italie

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Lettonie

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Österreich

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Slovénie

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Suomi/Finlande

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Royaume-Uni (Irlande du Nord)

Laboratorios León Farma S.A.
Tél/Tel : +34 949 34 97 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est ~~Février 2024~~

Autres sources d'information

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

CARTE D'ALERTE DU PATIENT

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg gélules

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg gélules

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg gélules

- Cette carte doit toujours être en votre possession ou en celle de la personne soignante.
- Veillez à utiliser la dernière version

Cher patient / soignant d'un patient pédiatrique,

Votre médecin / celui de votre enfant a initié un traitement par Dabigatran etexilate Leon Farma. Afin d'utiliser Dabigatran etexilate Leon Farma en toute sécurité, veuillez tenir compte des informations importantes contenues dans la notice.

Cette carte d'alerte contient des informations importantes sur votre traitement ou celui de votre enfant. Elle doit être avec vous / votre enfant à tout moment pour informer les professionnels de santé de prise de Dabigatran etexilate Leon Farma.

Dabigatran etexilate Leon Farma Informations pour les patients / les soignants des patients pédiatriques

A propos de votre traitement ou de celui de votre enfant

- Le dabigatran etexilate Leon Farma fluidifie le sang. Il est utilisé pour traiter les caillots sanguins existants ou pour prévenir la formation de caillots sanguins dangereux.
- Suivez les instructions de votre médecin / ou celui de votre enfant lors de la prise de Dabigatran etexilate Leon Farma. Ne sautez jamais une dose et n'arrêtez jamais la prise de Dabigatran etexilate Leon Farma sans en parler à votre médecin ou à celui de votre enfant.
- Informez votre médecin ou celui de votre enfant de tous les médicaments que vous prenez ou que votre enfant prend actuellement.
- Informez votre médecin ou celui de votre enfant de la prise de Dabigatran etexilate Leon Farma avant toute intervention chirurgicale ou procédure invasive.
- Les gélules de dabigatran etexilate Leon Farma peuvent être prises avec ou sans nourriture. La gélule doit être avalée entière avec un verre d'eau. La gélule ne doit pas être cassée ou mâchée et les granules ne doivent pas être vidés de la gélule.

Quand demander l'avis d'un médecin ?

- La prise de Dabigatran etexilate Leon Farma peut augmenter le risque de saignement. Consultez immédiatement votre médecin ou celui de votre enfant si vous ou votre enfant présentez des signes et symptômes de saignement tels que : gonflement, gêne, douleur inhabituelle ou maux de tête, vertiges, pâleur, faiblesse, ecchymoses inhabituelles, saignements de nez, saignements des gencives, coupures inhabituellement longues, flux menstruel anormal ou saignement vaginal, sang dans l'urine qui peut être rose ou brun, selles rouges/noires, toux avec du sang, vomissements de sang ou de matières ressemblant à du marc de café.
- En cas de chute ou de blessure, en particulier en cas de choc à la tête, consultez d'urgence un médecin.
- N'arrêtez pas la prise de Dabigatran etexilate Leon Farma sans en parler à votre médecin ou à celui de votre enfant, si vous ou votre enfant ressentez des brûlures d'estomac, des nausées, des vomissements, des maux d'estomac, des ballonnements ou des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen.

Dabigatran etexilate Leon Farma Information pour les professionnels de la santé

- Le dabigatran etexilate Leon Farma est un anticoagulant oral (inhibiteur direct de la thrombine).
- Dabigatran etexilate Leon Farma peut devoir être arrêté avant une intervention chirurgicale ou d'autres procédures invasives.

- En cas d'événements hémorragiques majeurs, Dabigatran etexilate Leon Farma doit être arrêté immédiatement.
- Un agent d'inversion spécifique (idarucizumab) est disponible pour les patients adultes. L'efficacité et la sécurité de l'agent réversible spécifique idarucizumab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.
- Pour plus de détails et de conseils sur l'antagonisation de l'effet anticoagulant du dabigatran etexilate Leon Farma, veuillez vous référer au résumé des caractéristiques du produit du dabigatran etexilate Leon Farma et de l'idarucizumab.
- Le dabigatran etexilate Leon Farma est principalement éliminé par les reins ; une diurèse adéquate doit être maintenue. Le dabigatran etexilate Leon Farma est dialysable.

Veillez remplir cette section ou demander à votre médecin ou à celui de votre enfant de le faire.

Informations pour les patients

Nom du patient

Date de naissance

Indication pour l'anticoagulation

Dose de dabigatran etexilate Leon Farma