

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pradaxa 75 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients : chaque gélule contient 2 microgrammes de colorant jaune orangé (E110)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule imprimée, composée d'une coiffe opaque bleu clair et d'un corps opaque de couleur crème de taille 2, rempli de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R 75 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou :

La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours.

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche :

La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 28 à 35 jours.

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

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de genou, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 10 jours.

Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 28 à 35 jours.

Sujets âgés :

Chez les patients âgés (plus de 75 ans), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de genou, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 10 jours.

Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 28 à 35 jours.

Insuffisance hépatique:

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques. L'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard (voir rubrique 4.4).

Poids :

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

Patients présentant un risque hémorragique accru en période postchirurgicale :

Les patients considérés à risque hémorragique ou à risque d'exposition accrue au médicament, notamment ceux présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min), doivent être traités avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Enfants et adolescents :

Il n'y a pas de données disponibles chez l'enfant et l'adolescent.
L'utilisation de Pradaxa n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, étant donné l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Administration concomitante de Pradaxa et d'amiodarone :

La posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg/jour chez les patients traités à la fois par dabigatran etexilate et amiodarone (voir rubrique 4.5).

Passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose de Pradaxa avant le passage à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa :

Aucune donnée n'étant disponible, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par Pradaxa avant le moment où la prochaine dose d'anticoagulant par voie parentérale devrait être injectée (voir rubrique 4.5).

Les gélules de Pradaxa doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min)
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion organique susceptible de saigner
- Altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec la quinidine (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (N) ont été exclus des essais cliniques contrôlés. L'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population. Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard.

Risque hémorragique

Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier dans les situations mentionnées ci-dessous, ces situations pouvant majorer le risque hémorragique :

pathologies avec un risque accru de saignement, notamment troubles congénitaux ou acquis de la coagulation, thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes, maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive, biopsie récente, traumatisme majeur récent, hémorragie intracrânienne récente ou intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, endocardite bactérienne.

L'exposition au dabigatran est plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients de moins de 50 kg et les sujets âgés (voir rubriques 4.2 et 5.2). Dans ces cas, Pradaxa doit être administré avec prudence et une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignements ou d'anémie) doit être mise en place pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.2).

En cas d'hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté et l'origine des saignements recherchée (voir rubrique 4.9).

Les produits augmentant le risque hémorragique ne doivent pas être conjointement administrés avec Pradaxa ou doivent l'être avec prudence (voir rubrique 4.5).

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

Il existe peu de données disponibles sur l'efficacité et la tolérance de dabigatran chez ces patients qui doivent donc être traités avec prudence.

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire :

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure, des hématomes périduraux ou rachidiens, susceptibles d'induire une paralysie prolongée ou permanente, ne peuvent être exclus lors de l'administration de dabigatran au décours d'une rachianesthésie, d'une anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation postopératoire prolongée de cathéters périduraux ou par l'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur l'hémostase.

Par conséquent, l'administration de Pradaxa n'est pas recommandée chez les patients subissant une anesthésie avec utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux

La première dose de Pradaxa doit être administrée au plus tôt 2 heures après le retrait du cathéter. Ces patients doivent être fréquemment surveillés pour rechercher des signes ou symptômes d'atteinte neurologique.

Chirurgie pour fracture de hanche:

Il n'existe pas de donnée concernant l'administration de Pradaxa chez les patients ayant subi une chirurgie pour fracture de hanche. Le traitement n'est donc pas recommandé.

Colorants :

Les gélules de Pradaxa contiennent le colorant jaune orangé (E110), qui peut être à l'origine de réactions allergiques.

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

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires :

L'administration concomitante de Pradaxa et des produits suivants n'est pas recommandée : héparines non fractionnées et dérivés de l'héparine, héparines de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux, désirudine, thrombolytiques, antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidine, dextran, sulfapyrazone et antivitamines K. Il faut noter que l'héparine non fractionnée peut être administrée à des doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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'exercent aucun effet *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P450 humain. Des interactions médicamenteuses liées à ce système ne sont donc pas attendues avec le dabigatran.

AINS : lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de diclofénac, l'exposition plasmatique des deux médicaments est demeurée inchangée, indiquant une absence d'interaction pharmacocinétique entre le dabigatran etexilate et le diclofénac. Cependant, en raison du risque hémorragique, une surveillance étroite des signes de saignement est recommandée, notamment avec les AINS à demi-vie d'élimination supérieure à 12 heures (voir rubrique 4.4).

Interactions avec des transporteurs :

Amiodarone : l'amiodarone est un inhibiteur de la P-glycoprotéine, transporteur d'efflux dont le dabigatran etexilate est un substrat. Lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de l'amiodarone, l'étendue et le taux de l'absorption de l'amiodarone et de son métabolite actif DEA sont demeurés principalement inchangés. L'ASC et la C_{max} du dabigatran ont respectivement augmenté d'environ 60% et 50%. Le mécanisme de cette interaction n'a pas été totalement élucidé. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la possibilité d'une interaction médicamenteuse persiste pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone.

La posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg/jour chez les patients traités à la fois par dabigatran etexilate et amiodarone (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs de la P-glycoprotéine :

La prudence est nécessaire avec les inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine tels que le vérapamil, la clarithromycine ou d'autres molécules. La quinidine, inhibiteur de la P-glycoprotéine, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inducteurs de la P-glycoprotéine :

Les inducteurs puissants de la P-glycoprotéine tels que la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire l'exposition systémique au dabigatran. La prudence est conseillée en cas d'administration concomitante avec ces médicaments.

Digoxine : dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de digoxine, aucun changement concernant l'exposition à la digoxine, et aucune modification cliniquement significative concernant l'exposition au dabigatran n'ont été observés.

pH gastrique :

Pantoprazole : Une diminution d'environ 30% de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de dabigatran en fonction du temps a été observée après administration concomitante de Pradaxa et de pantoprazole. Le pantoprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons ont été conjointement administrés avec Pradaxa lors d'essais cliniques sans qu'aucun effet sur le risque hémorragique ou sur l'efficacité ne soit observé.

Ranitidine : Aucun effet cliniquement significatif sur l'étendue de l'absorption du dabigatran n'a été observé après l'administration concomitante de Pradaxa et de ranitidine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Pradaxa chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par dabigatran etexilate. Pradaxa ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf nécessité absolue.

Allaitement :

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet du dabigatran chez le nourrisson allaité au sein. L'allaitement maternel doit être arrêté pendant le traitement par Pradaxa.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Au total, 10 084 patients ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude lors de quatre essais contrôlés dans la prévention des ETEV. Parmi ces patients, 5419 ont reçu 150 mg ou 220 mg/jour de Pradaxa, 389 une dose inférieure à 150 mg/jour et 1168 une dose supérieure à 220 mg/jour.

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

Bien que de fréquence rare dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale.

Le tableau 1 donne le nombre (%) de patients ayant présenté des événements hémorragiques au cours de la période de traitement en fonction de la dose, lors des deux essais cliniques pivots menés dans la prévention des ETEV.

Tableau 1 Événements hémorragiques majeurs et de tout type lors des études pivots après pose de prothèse totale de hanche ou de genou.

	Dabigatran etexilate 150 mg n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg n (%)	Enoxaparine n (%)
Traités	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Hémorragie majeure	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Hémorragie de tout type	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Le tableau 2 présente les effets indésirables classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Système classe organe/terme préférentiel	Dabigatran etexilate 150 mg n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg n (%)	Enoxaparine n (%)
Nombre de patients traités	2737 (100)	2682 (100)	3108 (100)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
	Fréquent		
Anémie	110 (4,0)	117 (4,4)	141 (4,5)
	Peu fréquent		
Thrombopénie	5 (0,2)	2 (0,1)	5 (0,2)
Affections vasculaires			
	Fréquent		
Hématome	38 (1,4)	37 (1,4)	55 (1,8)
Hématome traumatique	37 (1,4)	41 (1,5)	51 (1,6)
Hémorragie de la plaie	35 (1,3)	28 (1,0)	31 (1,0)
	Peu fréquent		
Hémorragie	5 (0,2)	18 (0,7)	21 (0,7)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
	Peu fréquent		
Épistaxis	19 (0,7)	15 (0,6)	13 (0,4)
Affections gastro-intestinales			
	Fréquent		
Hémorragie gastro-intestinale	33 (1,2)	17 (0,6)	20 (0,6)
	Peu fréquent		
Hémorragie rectale	12 (0,4)	15 (0,6)	5 (0,2)
Hémorragie hémorroïdaire	4 (0,2)	8 (0,3)	2 (0,1)
Affections hépatobiliaires			
	Peu fréquent		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	18 (0,7)	7 (0,3)	28 (0,9)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	9 (0,3)	5 (0,2)	15 (0,5)
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	6 (0,2)	10 (0,4)	7 (0,2)
Augmentation des enzymes hépatiques	4 (0,2)	5 (0,2)	11 (0,4)
Hyperbilirubinémie	4 (0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
Augmentation des transaminases	0 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			

Système classe organe/terme préférentiel	Dabigatran etexilate 150 mg n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg n (%)	Enoxaparine n (%)
	Fréquent		
Hémorragie cutanée	45 (1,6)	57 (2,1)	61 (2,0)
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
	Peu fréquent		
Hémarthrose	9 (0,3)	7 (0,3)	17 (0,6)
Affections du rein et des voies urinaires			
	Fréquent		
Hématurie	38 (1,4)	33 (1,4)	25 (0,8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
	Peu fréquent		
Hémorragie au site d'injection	21 (0,8)	19 (0,7)	27 (0,9)
Écoulement sanglant	2 (0,1)	6 (0,2)	6 (0,2)
Hémorragie au site d'un cathéter	2 (0,1)	1 (0,0)	7 (0,2)
Investigations			
	Fréquent		
Diminution de l'hémoglobinémie	45 (1,6)	35 (1,3)	74 (2,4)
	Peu fréquent		
Diminution de l'hématocrite	0 (0,0)	6 (0,2)	4 (0,1)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
	Fréquent		
Sécrétion de la plaie	130 (4,8)	130 (4,9)	93 (3,0)
Anémie postopératoire	99 (3,6)	87 (3,2)	120 (3,7)
Hématome post-interventionnel	66 (2,4)	45 (1,7)	78 (2,5)
Hémorragie post-interventionnelle	37 (1,4)	54 (2,0)	56 (1,8)
Écoulement post-interventionnel	31 (1,1)	34 (1,3)	31 (1,0)
Actes médicaux et chirurgicaux			
	Peu fréquent		
Drainage post interventionnel	11 (0,4)	13 (0,5)	16 (0,5)
Drainage de la plaie	1 (0,0)	4 (0,2)	2 (0,1)

Les données suivantes concernant le taux d'ALAT (tableau 3) ont été également obtenues lors des études de phase III.

Tableau 3 : Données de laboratoire sur le taux d'ALAT

	Dabigatran etexilate 150 mg n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg n (%)	Énoxaparine n (%)
Incidence totale des taux d'ALAT supérieurs à 3 x LSN	68 (2,5)	58 (2,2)	95 (3,5)

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote au dabigatran. L'administration de doses de dabigatran etexilate supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. L'instauration d'un traitement approprié (par exemple hémostase chirurgicale ou transfusion de plasma frais congelé) doit être envisagée.

Le dabigatran peut être dialysé, mais il n'existe aucune donnée clinique permettant de démontrer l'utilité de cette approche.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs directs de la thrombine, code ATC : B01AE07

Le dabigatran etexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et est la principale substance active plasmatique.

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

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

Les études de phase II ont montré une corrélation claire entre la concentration plasmatique du dabigatran et l'intensité de l'effet anticoagulant.

A l'état d'équilibre (c'est-à-dire après 3 jours de traitement), la concentration plasmatique de dabigatran attendue au pic, lorsqu'elle est mesurée 2 à 4 heures après l'administration de 220 mg de dabigatran etexilate, doit être d'environ 270 ng/mL, dans une fourchette estimée entre 80 et 460 ng/mL. La concentration résiduelle attendue de dabigatran, lorsqu'elle est mesurée à la fin de l'intervalle de doses (soit 24 heures après la dernière dose de 220 mg de dabigatran) doit être d'environ 40 ng/mL, dans une fourchette estimée entre 10 et 90 ng/mL.

Origine ethnique :

Plus de 99 % des données d'efficacité et de sécurité ont été étudiées chez des Caucasiens.

Essais cliniques dans la prophylaxie des événements thromboemboliques veineux après chirurgie majeure pour pose de prothèses articulaires totales

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

La durée du traitement a été de 6 à 10 jours dans l'essai RE-MODEL (prothèse totale de genou) et de 28 à 35 jours dans l'essai RE-NOVATE (prothèse totale de hanche). Au total, 2076 patients (genou) et 3494 patients (hanche) ont été traités.

Le critère principal pour les deux études était un critère composite associant l'incidence des ETEV totaux (incluant embolies pulmonaires [EP], thromboses veineuses profondes [TVP] proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès toutes causes. Le critère composite associant l'incidence des ETEV majeurs (dont EP et TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès liés à un ETEV constituait un critère secondaire considéré comme cliniquement plus pertinent. Les résultats des deux études ont montré que l'effet antithrombotique de Pradaxa 220 mg et 150 mg était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur les ETEV totaux et décès toutes causes. Le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV à la posologie de 150 mg/jour a montré un effet légèrement inférieur à celui de l'énoxaparine (tableau 4). Les résultats ont été meilleurs à la posologie de 220 mg/jour, pour laquelle le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV a révélé un effet de Pradaxa légèrement supérieur à celui de l'énoxaparine (tableau 4).

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

L'efficacité n'a pas différé en fonction du sexe des patients lors des études cliniques de phase III.

Parmi les patients inclus dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE (5539 patients traités), 51% présentaient une hypertension, 9% un diabète, 9% une coronaropathie et 20% avaient des antécédents d'insuffisance veineuse. Aucune de ces pathologies n'a modifié les effets du dabigatran sur la prévention des ETEV ou le taux de saignement.

Les résultats du critère ETEV majeurs/décès liés aux ETEV ont été homogènes par rapport à ceux du critère principal et sont présentés dans le tableau 4.

Le tableau 5 présente les résultats du critère principal ETEV totaux et décès toutes causes.

Le tableau 6 expose les résultats des événements hémorragiques majeurs validés par le Comité de Jugement.

Tableau 4 : Analyse des ETEV majeurs et décès liés aux ETEV au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
n	909	888	917
Incidence (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,78	1,09	

IC _{95%}	0,48 ; 1,27	0,70 ; 1,70	
RE-MODEL (genou)			
n	506	527	511
Incidence (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,73	1,08	
IC _{95%}	0,36 ; 1,47	0,58 ; 2,01	

Tableau 5 : Analyse des ETEV totaux et décès toutes causes au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique

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

Tableau 6 : Événements hémorragiques majeurs (EHM) en fonction des traitements lors de chacune des études RE-MODEL et RE-NOVATE

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités, n	1146	1163	1154
Nombre d'EHM, n (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (genou)			
Patients traités, n	679	703	694
Nombre d'EHM, n (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le dabigatran etexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, dabigatran etexilate, en son principe actif, dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, constitue la principale réaction métabolique. La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5% après administration orale de Pradaxa.

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

Absorption :

Une étude évaluant l'absorption postopératoire du dabigatran etexilate 1 à 3 heures après l'intervention chirurgicale a montré une absorption relativement lente par rapport à celle observée chez des volontaires sains, avec un profil plus régulier des concentrations plasmatiques en fonction du temps, sans pic élevé de concentrations plasmatiques. En période postopératoire, les concentrations plasmatiques au pic sont atteintes en 6 heures après la prise, sous l'effet de divers facteurs contributifs tels que l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et des effets chirurgicaux indépendamment de la formulation orale du médicament. Une autre étude a démontré que l'absorption n'était habituellement lente et retardée que le jour de l'intervention chirurgicale. Les jours suivants, l'absorption du dabigatran a été rapide avec un pic de concentration plasmatique atteint en 2 heures après la prise. La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran etexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

Distribution :

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

La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques du dabigatran ont diminué de façon biexponentielle, avec une demi-vie terminale moyenne de 12 à 14 heures chez des volontaires sains et de 14 à 17 heures chez des patients ayant bénéficié d'une intervention majeure de chirurgie orthopédique. La demi-vie est indépendante de la dose.

Métabolisme et élimination :

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

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

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

L'exposition (ASC) au dabigatran après administration orale de Pradaxa est environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30 - 50 mL/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

Chez un petit nombre de volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr 10 - 30 mL/min), l'exposition (ASC) au dabigatran a été environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que dans une population de sujets sans insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Patients âgés :

Des études pharmacocinétiques spécifiques chez des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60% de l'ASC et de plus de 25% de la C_{max} comparativement à des sujets jeunes. Des études pharmacocinétiques de population ont évalué les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran après administration répétée chez des patients dont l'âge allait jusqu'à 88 ans. L'augmentation observée de l'exposition au dabigatran a été corrélée à la réduction de la clairance de la créatinine liée au vieillissement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique :

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

Poids corporel :

Des études pharmacocinétiques de population ont évalué les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran chez des patients pesant de 48 à 120 kg. Le poids corporel a exercé un effet mineur sur la clairance plasmatique du dabigatran, résultant en une exposition plus élevée chez les patients dont le poids corporel était faible (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe :

L'exposition à la substance active est plus élevée d'environ 40 à 50% chez les femmes que chez les hommes. Aucune adaptation de la dose n'est recommandée.

Origine ethnique :

Les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran ont été mesurés chez des volontaires Caucasiens et Japonais après administration unique ou répétée. L'origine ethnique n'a pas affecté la pharmacocinétique du dabigatran de façon cliniquement significative. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez des patients Noirs.

Interactions pharmacocinétiques :

Des études d'interactions *in vitro* n'ont révélé aucune inhibition ou induction des principales isoenzymes du cytochrome P450. Ces résultats ont été confirmés par des études *in vivo* chez des volontaires sains, qui n'ont montré aucune interaction entre le dabigatran et l'atorvastatine (CYP3A4), la digoxine (interaction liée au transporteur P-glycoprotéine) et le diclofénac (CYP2C9). L'exposition au dabigatran a augmenté de 60% en présence d'amiodarone chez des sujets sains.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études pharmacologiques de sécurité d'emploi, de toxicité à dose répétée et de génotoxicité ne mettent pas en évidence de risque particulier pour l'être humain.

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

Un effet sur la fertilité se traduisant par une diminution des implantations et une augmentation des échecs avant implantation a été observé chez les femelles exposées à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). A des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel du fœtus et une réduction de sa viabilité ainsi qu'un accroissement des variations fœtales ont été observés chez le rat et le lapin. Dans une étude pré et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à

des doses toxiques pour les mères (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois plus élevé que celui observé chez les patients).

Les études de carcinogénicité avec dabigatran ne sont pas encore terminées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Remplissage de la gélule

- Acide tartrique
- Gomme arabique
- Hypromellose
- Diméticone 350
- Talc
- Hydroxypropylcellulose

Enveloppe de la gélule

- Carragénine
- Chlorure de potassium
- Dioxyde de titane
- Carmin d'indigo (E132)
- Jaune orangé (E110)
- Hypromellose
- Eau purifiée

Encre noire de l'impression

- Gomme laque
- Alcool n-butylique
- Alcool isopropylique
- Alcool méthylique industriel
- Oxyde de fer noir (E172)
- Eau purifiée
- Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette et flacon : 3 ans

Après ouverture du flacon, le produit doit être utilisé dans les 30 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette :

Conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de l'humidité.

Flacon :

Conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes en cartons contenant 1, 3 ou 6 plaquettes (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) en aluminium, prédécoupées en doses unitaires. La plaquette consiste en une feuille d'aluminium revêtue de copolymères chlorure de vinyle/acétate de vinyle acrylate (PVACAC) en contact avec le produit, et d'un fond en aluminium revêtu de polyvinylchlorure (PVC) en contact avec le produit.

Flacon en polypropylène avec bouchon à vis et contenant 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors des plaquettes, veuillez suivre les instructions suivantes :

- Sortez les gélules de la plaquette en enlevant le revêtement aluminium
- Ne poussez pas les gélules à travers la plaquette aluminium
- N'enlevez la plaquette aluminium que lorsqu'une gélule de Pradaxa doit être prise.

Suivez les instructions suivantes afin de retirer une gélule du flacon :

- Ouvrir le flacon en poussant et en tournant son bouchon.

Tout produit non utilisé ou entamé doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004

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

18 mars 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pradaxa 110 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients : Chaque gélule contient 3 microgrammes de colorant jaune orangé (E110)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélule imprimée, composée d'une coiffe opaque bleu clair et d'un corps opaque de couleur crème de taille 1, rempli de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R 110 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou :

La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours.

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez des patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche :

La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 28 à 35 jours.

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

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (voir rubrique 4.3)

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de genou, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 10 jours.

Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 28 à 35 jours.

Sujets âgés :

Chez les patients âgés (plus de 75 ans), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de genou, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 10 jours.

Dans le cadre d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche, l'instauration du traitement par voie orale se fait à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. La posologie recommandée pour la poursuite du traitement est de 2 gélules une fois par jour pendant une durée totale de 28 à 35 jours.

Insuffisance hépatique:

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques. L'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard (voir rubrique 4.4).

Poids :

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

Patients présentant un risque hémorragique accru en période postchirurgicale :

Les patients considérés à risque hémorragique ou à risque d'exposition accrue au médicament, notamment ceux présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min), doivent être traités avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Enfants et adolescents :

Il n'y a pas de données disponibles chez l'enfant et l'adolescent.
L'utilisation de Pradaxa n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, étant donné l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Administration concomitante de Pradaxa et d'amiodarone :

La posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg/jour chez les patients traités à la fois par dabigatran etexilate et amiodarone (voir rubrique 4.5).

Passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale :

Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose de Pradaxa avant le passage à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa :

Aucune donnée n'étant disponible, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par Pradaxa avant le moment où la prochaine dose d'anticoagulant par voie parentérale devrait être injectée (voir rubrique 4.5).

Les gélules de Pradaxa doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min)
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion organique susceptible de saigner
- Altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec la quinidine (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (N) ont été exclus des essais cliniques contrôlés. L'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population. Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard.

Risque hémorragique

Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragies ou d'une anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier dans les situations mentionnées ci-dessous, ces situations pouvant majorer le risque hémorragique :

pathologies avec un risque accru de saignement, notamment troubles congénitaux ou acquis de la coagulation, thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes, maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive, biopsie récente, traumatisme majeur récent, hémorragie intracrânienne récente ou intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, endocardite bactérienne.

L'exposition au dabigatran est plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients de moins de 50 kg et les sujets âgés (voir rubriques 4.2 et 5.2). Dans ces cas, Pradaxa doit être administré avec prudence et une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignements ou d'anémie) doit être mise en place pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.2).

En cas d'hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté et l'origine des saignements recherchée (voir rubrique 4.9).

Les produits augmentant le risque hémorragique ne doivent pas être conjointement administrés au Pradaxa ou doivent l'être avec prudence (voir rubrique 4.5).

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

Il existe peu de données disponibles sur l'efficacité et la tolérance de dabigatran chez ces patients qui doivent donc être traités avec prudence.

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire :

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure, des hématomes périduraux ou rachidiens, susceptibles d'induire une paralysie prolongée ou permanente, ne peuvent être exclus lors de l'administration de dabigatran au décours d'une rachianesthésie, d'une anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation postopératoire prolongée de cathéters périduraux ou par l'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur l'hémostase.

Par conséquent, l'administration de Pradaxa n'est pas recommandée chez les patients subissant une anesthésie avec utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux.

La première dose de Pradaxa doit être administrée au plus tôt 2 heures après le retrait du cathéter. Ces patients doivent être fréquemment surveillés pour rechercher des signes ou symptômes d'atteinte neurologique.

Chirurgie pour fracture de hanche:

Il n'existe pas de donnée concernant l'administration de Pradaxa chez les patients ayant subi une chirurgie pour fracture de hanche. Le traitement n'est donc pas recommandé.

Colorants :

Les gélules de Pradaxa contiennent le colorant jaune orangé (E110), qui peut être à l'origine de réactions allergiques.

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

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires :

L'administration concomitante de Pradaxa et des produits suivants n'est pas recommandée : héparines non fractionnées et dérivés de l'héparine, héparines de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux, désirudine, thrombolytiques, antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidine, dextran, sulfapyrazone et antivitamines K. Il faut noter que l'héparine non fractionnée peut être administrée à des doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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'exercent aucun effet *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P450 humain. Des interactions médicamenteuses liées à ce système ne sont donc pas attendues avec le dabigatran.

AINS : lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de diclofénac, l'exposition plasmatique des deux médicaments est demeurée inchangée, indiquant une absence d'interaction pharmacocinétique entre le dabigatran etexilate et le diclofénac. Cependant, en raison du risque hémorragique, une surveillance étroite des signes de saignement est recommandée, notamment avec les AINS à demi-vie d'élimination supérieure à 12 heures (voir rubrique 4.4).

Interactions avec des transporteurs :

Amiodarone : l'amiodarone est un inhibiteur de la P-glycoprotéine, transporteur d'efflux dont le dabigatran etexilate est un substrat. Lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de l'amiodarone, l'étendue et le taux de l'absorption de l'amiodarone et de son métabolite actif DEA sont demeurés principalement inchangés. L'ASC et la C_{max} du dabigatran ont respectivement augmenté d'environ 60% et 50%. Le mécanisme de cette interaction n'a pas été totalement élucidé. En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la possibilité d'une interaction médicamenteuse persiste pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'amiodarone.

La posologie de Pradaxa doit être réduite à 150 mg/jour chez les patients traités à la fois par dabigatran etexilate et amiodarone (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs de la P-glycoprotéine :

La prudence est nécessaire avec les inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine tels que le vérapamil, la clarithromycine ou d'autres molécules. La quinidine, inhibiteur de la P-glycoprotéine, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inducteurs de la P-glycoprotéine :

Les inducteurs puissants de la P-glycoprotéine tels que la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire l'exposition systémique au dabigatran. La prudence est conseillée en cas d'administration concomitante avec ces médicaments.

Digoxine : dans une étude chez 24 sujets sains, lors de l'administration concomitante de Pradaxa et de digoxine, aucun changement concernant l'exposition à la digoxine, et aucune modification cliniquement significative concernant l'exposition au dabigatran n'ont été observés.

pH gastrique :

Pantoprazole : Une diminution d'environ 30% de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de dabigatran en fonction du temps a été observée après administration concomitante de Pradaxa et de pantoprazole. Le pantoprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons ont été conjointement administrés avec Pradaxa lors d'essais cliniques sans qu'aucun effet sur le risque hémorragique ou sur l'efficacité ne soit observé.

Ranitidine : Aucun effet cliniquement significatif sur l'étendue de l'absorption du dabigatran n'a été observé après l'administration concomitante de Pradaxa et de ranitidine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Pradaxa chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par dabigatran etexilate. Pradaxa ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf nécessité absolue.

Allaitement :

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet du dabigatran chez le nourrisson allaité au sein. L'allaitement maternel doit être arrêté pendant le traitement par Pradaxa.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Au total, 10 084 patients ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude lors de quatre essais contrôlés dans la prévention des ETEV. Parmi ces patients, 5419 ont reçu 150 mg ou 220 mg/jour de Pradaxa, 389 une dose inférieure à 150 mg/jour et 1168 une dose supérieure à 220 mg/jour.

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

Bien que de fréquence rare dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale.

Le tableau 1 donne le nombre (%) de patients ayant présenté des événements hémorragiques au cours de la période de traitement en fonction de la dose, lors des deux essais cliniques pivots menés dans la prévention des ETEV.

Tableau 1 Événements hémorragiques majeurs et de tout type lors des études pivots après pose de prothèse totale de hanche ou de genou.

	Dabigatran etexilate 150 mg n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg n (%)	Enoxaparine n (%)
Traités	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Hémorragie majeure	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Hémorragie de tout type	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Le tableau 2 présente les effets indésirables classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Système classe organe/terme préférentiel	Dabigatran etexilate 150 mg n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg n (%)	Enoxaparine n (%)
Nombre de patients traités	2737 (100)	2682 (100)	3108 (100)
Affections hématologiques et du système lymphatique			
	Fréquent		
Anémie	110 (4,0)	117 (4,4)	141 (4,5)
	Peu fréquent		
Thrombopénie	5 (0,2)	2 (0,1)	5 (0,2)
Affections vasculaires			
	Fréquent		
Hématome	38 (1,4)	37 (1,4)	55 (1,8)
Hématome traumatique	37 (1,4)	41 (1,5)	51 (1,6)
Hémorragie de la plaie	35 (1,3)	28 (1,0)	31 (1,0)
	Peu fréquent		
Hémorragie	5 (0,2)	18 (0,7)	21 (0,7)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
	Peu fréquent		
Épistaxis	19 (0,7)	15 (0,6)	13 (0,4)
Affections gastro-intestinales			
	Fréquent		
Hémorragie gastro-intestinale	33 (1,2)	17 (0,6)	20 (0,6)
	Peu fréquent		
Hémorragie rectale	12 (0,4)	15 (0,6)	5 (0,2)
Hémorragie hémorroïdaire	4 (0,2)	8 (0,3)	2 (0,1)
Affections hépatobiliaires			
	Peu fréquent		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	18 (0,7)	7 (0,3)	28 (0,9)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	9 (0,3)	5 (0,2)	15 (0,5)
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	6 (0,2)	10 (0,4)	7 (0,2)
Augmentation des enzymes hépatiques	4 (0,2)	5 (0,2)	11 (0,4)
Hyperbilirubinémie	4 (0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
Augmentation des transaminases	0 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			

Système classe organe/terme préférentiel	Dabigatran etexilate 150 mg n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg n (%)	Enoxaparine n (%)
	Fréquent		
Hémorragie cutanée	45 (1,6)	57 (2,1)	61 (2,0)
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
	Peu fréquent		
Hémarthrose	9 (0,3)	7 (0,3)	17 (0,6)
Affections du rein et des voies urinaires			
	Fréquent		
Hématurie	38 (1,4)	33 (1,4)	25 (0,8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
	Peu fréquent		
Hémorragie au site d'injection	21 (0,8)	19 (0,7)	27 (0,9)
Écoulement sanglant	2 (0,1)	6 (0,2)	6 (0,2)
Hémorragie au site d'un cathéter	2 (0,1)	1 (0,0)	7 (0,2)
Investigations			
	Fréquent		
Diminution de l'hémoglobinémie	45 (1,6)	35 (1,3)	74 (2,4)
	Peu fréquent		
Diminution de l'hématocrite	0 (0,0)	6 (0,2)	4 (0,1)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
	Fréquent		
Sécrétion de la plaie	130 (4,8)	130 (4,9)	93 (3,0)
Anémie postopératoire	99 (3,6)	87 (3,2)	120 (3,7)
Hématome post-interventionnel	66 (2,4)	45 (1,7)	78 (2,5)
Hémorragie post-interventionnelle	37 (1,4)	54 (2,0)	56 (1,8)
Écoulement post-interventionnel	31 (1,1)	34 (1,3)	31 (1,0)
Actes médicaux et chirurgicaux			
	Peu fréquent		
Drainage post interventionnel	11 (0,4)	13 (0,5)	16 (0,5)
Drainage de la plaie	1 (0,0)	4 (0,2)	2 (0,1)

Les données suivantes concernant le taux d'ALAT (tableau 3) ont été également obtenues lors des études de phase III.

Tableau 3 : Données de laboratoire sur le taux d'ALAT

	Dabigatran etexilate 150 mg n (%)	Dabigatran etexilate 220 mg n (%)	Énoxaparine n (%)
Incidence totale des taux d'ALAT supérieurs à 3 x LSN	68 (2,5)	58 (2,2)	95 (3,5)

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote au dabigatran. L'administration de doses de dabigatran etexilate supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque de saignement. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. L'instauration d'un traitement approprié (par exemple hémostase chirurgicale ou transfusion de plasma frais congelé) doit être envisagée.

Le dabigatran peut être dialysé, mais il n'existe aucune donnée clinique permettant de démontrer l'utilité de cette approche.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs directs de la thrombine, code ATC : B01AE07

Le dabigatran etexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et est la principale substance active plasmatique.

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

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

Les études de phase II ont montré une corrélation claire entre la concentration plasmatique du dabigatran et l'intensité de l'effet anticoagulant.

A l'état d'équilibre (c'est-à-dire après 3 jours de traitement), la concentration plasmatique de dabigatran attendue au pic, lorsqu'elle est mesurée 2 à 4 heures après l'administration de 220 mg de dabigatran etexilate, doit être d'environ 270 ng/mL, dans une fourchette estimée entre 80 et 460 ng/mL. La concentration résiduelle attendue de dabigatran, lorsqu'elle est mesurée à la fin de l'intervalle de doses (soit 24 heures après la dernière dose de 220 mg de dabigatran) doit être d'environ 40 ng/mL, dans une fourchette estimée entre 10 et 90 ng/mL.

Origine ethnique :

Plus de 99 % des données d'efficacité et de sécurité ont été étudiées chez des Caucasiens.

Essais cliniques dans la prophylaxie des événements thromboemboliques veineux après chirurgie majeure pour pose de prothèses articulaires totales :

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

La durée du traitement a été de 6 à 10 jours dans l'essai RE-MODEL (prothèse totale de genou) et de 28 à 35 jours dans l'essai RE-NOVATE (prothèse totale de hanche). Au total, 2076 patients (genou) et 3494 patients (hanche) ont été traités.

Le critère principal pour les deux études était un critère composite associant l'incidence des ETEV totaux (incluant embolies pulmonaires [EP], thromboses veineuses profondes [TVP] proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès toutes causes. Le critère composite associant l'incidence des ETEV majeurs (dont EP et TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès liés à un ETEV constituait un critère secondaire considéré comme cliniquement plus pertinent. Les résultats des deux études ont montré que l'effet antithrombotique de Pradaxa 220 mg et 150 mg était statistiquement non inférieur à celui de l'énoxaparine sur les ETEV totaux et décès toutes causes. Le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV à la posologie de 150 mg/jour a montré un effet légèrement inférieur à celui de l'énoxaparine (tableau 4). Les résultats ont été meilleurs à la posologie de 220 mg/jour, pour laquelle le critère de jugement pour l'incidence des ETEV majeurs/décès liés aux ETEV a révélé un effet de Pradaxa légèrement supérieur à celui de l'énoxaparine (tableau 4).

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

L'efficacité n'a pas différé en fonction du sexe des patients lors des études cliniques de phase III.

Parmi les patients inclus dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE (5539 patients traités), 51% présentaient une hypertension, 9% un diabète, 9% une coronaropathie et 20% avaient des antécédents d'insuffisance veineuse. Aucune de ces pathologies n'a modifié les effets du dabigatran sur la prévention des ETEV ou le taux de saignement.

Les résultats du critère ETEV majeurs/décès liés aux ETEV ont été homogènes par rapport à ceux du critère principal et sont présentés dans le tableau 4.

Le tableau 5 présente les résultats du critère principal ETEV totaux et décès toutes causes.

Le tableau 6 expose les résultats des événements hémorragiques majeurs validés par le Comité de Jugement.

Tableau 4 : Analyse des ETEV majeurs et décès liés aux ETEV au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
n	909	888	917
Incidence (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,78	1,09	
IC _{95%}	0,48 ; 1,27	0,70 ; 1,70	
RE-MODEL (genou)			
n	506	527	511
Incidence (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risque relatif par rapport à l'énoxaparine	0,73	1,08	
IC _{95%}	0,36 ; 1,47	0,58 ; 2,01	

Tableau 5 : Analyse des ETEV totaux et décès toutes causes au cours de la période de traitement dans les études RE-MODEL et RE-NOVATE en chirurgie orthopédique

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

Tableau 6 : Événements hémorragiques majeurs (EHM) en fonction des traitements lors de chacune des études RE-MODEL et RE-NOVATE

Essai	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Énoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (hanche)			
Patients traités, n	1146	1163	1154
Nombre d'EHM, n (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (genou)			
Patients traités, n	679	703	694
Nombre d'EHM, n (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le dabigatran etexilate est converti rapidement et complètement en dabigatran, qui est la forme active dans le plasma. Le clivage de la prodrogue, dabigatran etexilate, en son principe actif, dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, constitue la principale réaction métabolique. La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5% après administration orale de Pradaxa.

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

Absorption :

Une étude évaluant l'absorption postopératoire du dabigatran etexilate 1 à 3 heures après l'intervention chirurgicale a montré une absorption relativement lente par rapport à celle observée chez des volontaires sains, avec un profil plus régulier des concentrations plasmatiques en fonction du temps, sans pic élevé de concentrations plasmatiques. En période postopératoire, les concentrations plasmatiques au pic sont atteintes en 6 heures après la prise, sous l'effet de divers facteurs contributifs tels que l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et des effets chirurgicaux indépendamment de la formulation orale du médicament. Une autre étude a démontré que l'absorption n'était habituellement lente et retardée que le jour de l'intervention chirurgicale. Les jours suivants, l'absorption du dabigatran a été rapide avec un pic de concentration plasmatique atteint en 2 heures après la prise. La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran etexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

Distribution :

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

La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques du dabigatran ont diminué de façon biexponentielle, avec une demi-vie terminale moyenne de 12 à 14 heures chez des volontaires sains et de 14 à 17 heures chez des patients ayant bénéficié d'une intervention majeure de chirurgie orthopédique. La demi-vie est indépendante de la dose.

Métabolisme et élimination :

Le métabolisme et l'excrétion du dabigatran ont été étudiés après une dose intraveineuse unique de dabigatran radiomarqué chez des sujets sains de sexe masculin. Après une dose intraveineuse, la radioactivité provenant du dabigatran a été principalement éliminée par voie urinaire (85%).

L'excrétion fécale a représenté 6% de la dose administrée. La récupération de la radioactivité totale au cours des 168 heures suivant l'injection a été de 88 à 94%.

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

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

L'exposition (ASC) au dabigatran après administration orale de Pradaxa est environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30 - 50 mL/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

Chez un petit nombre de volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr 10 – 30 mL/min), l'exposition (ASC) au dabigatran a été environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que dans une population de sujets sans insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Patients âgés :

Des études pharmacocinétiques spécifiques chez des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60% de l'ASC et de plus de 25% de la C_{max} comparativement à des sujets jeunes. Des études pharmacocinétiques de population ont évalué les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran après administration répétée chez des patients dont l'âge allait jusqu'à 88 ans. L'augmentation observée de l'exposition au dabigatran a été corrélée à la réduction de la clairance de la créatinine liée au vieillissement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique :

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

Poids corporel :

Des études pharmacocinétiques de population ont évalué les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran chez des patients pesant de 48 à 120 kg. Le poids corporel a exercé un effet mineur sur la clairance plasmatique du dabigatran, résultant en une exposition plus élevée chez les patients dont le poids corporel était faible (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe :

L'exposition à la substance active est plus élevée d'environ 40 à 50% chez les femmes que chez les hommes. Aucune adaptation de la dose n'est recommandée.

Origine ethnique :

Les paramètres pharmacocinétiques du dabigatran ont été mesurés chez des volontaires Caucasiens et Japonais après administration unique ou répétée. L'origine ethnique n'a pas affecté la pharmacocinétique du dabigatran de façon cliniquement significative. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez des patients Noirs.

Interactions pharmacocinétiques :

Des études d'interactions *in vitro* n'ont révélé aucune inhibition ou induction des principales isoenzymes du cytochrome P450. Ces résultats ont été confirmés par des études *in vivo* chez des volontaires sains, qui n'ont montré aucune interaction entre le dabigatran et l'atorvastatine (CYP3A4), la digoxine (interaction liée au transporteur P-glycoprotéine) et le diclofénac (CYP2C9). L'exposition au dabigatran a augmenté de 60% en présence d'amiodarone chez des sujets sains.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études pharmacologiques de sécurité d'emploi, de toxicité à dose répétée et de génotoxicité ne mettent pas en évidence de risque particulier pour l'être humain.

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

Un effet sur la fertilité se traduisant par une diminution des implantations et une augmentation des échecs avant implantation a été observé chez les femelles à 70 mg/kg (5 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients). A des doses toxiques pour les mères (5 à 10 fois le niveau d'exposition plasmatique chez les patients), une diminution du poids corporel du fœtus et une réduction de sa viabilité ainsi qu'un accroissement des variations fœtales ont été observés chez le rat et le lapin. Dans une étude pré et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (dose correspondant à un niveau d'exposition plasmatique 4 fois plus élevé que celui observé chez les patients).

Les études de carcinogénicité avec dabigatran ne sont pas encore terminées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Remplissage de la gélule

- Acide tartrique
- Gomme arabique
- Hypromellose

- Diméticone 350
- Talc
- Hydroxypropylcellulose

Enveloppe de la gélule

- Carragénine
- Chlorure de potassium
- Dioxyde de titane
- Carmin d'indigo (E132)
- Jaune orangé (E110)
- Hypromellose
- Eau purifiée

Encre noire de l'impression

- Gomme laque
- Alcool n-butylique
- Alcool isopropylique
- Alcool méthylique industriel
- Oxyde de fer noir (E172)
- Eau purifiée
- Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette et flacon: 3 ans

Après ouverture du flacon, le produit doit être utilisé dans les 30 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette :

Conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de l'humidité.

Flacon :

Conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes en cartons contenant 1, 3 ou 6 plaquettes (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) en aluminium, prédécoupées en doses unitaires. La plaquette consiste en une feuille d'aluminium revêtue de copolymères chlorure de vinyle/acétate de vinyle acrylate (PVACAC) en contact avec le produit, et d'un fond en aluminium revêtu de polyvinylchlorure (PVC) en contact avec le produit.

Flacon en polypropylène avec bouchon à vis et contenant 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors des plaquettes, veuillez suivre les instructions suivantes :

- Sortez les gélules de la plaquette en enlevant le revêtement aluminium
- Ne poussez pas les gélules à travers la plaquette aluminium
- N'enlevez la plaquette aluminium que lorsqu'une gélule de Pradaxa doit être prise.

Suivez les instructions suivantes afin de retirer une gélule du flacon :

- Ouvrir le flacon en poussant et en tournant son bouchon.

Tout produit non utilisé ou entamé doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008

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

18 mars 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE
L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S)
DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, décrit dans la version 5.0 du 9 octobre 2008 et présenté dans la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (Module 1.8.1), est mis en place et fonctionne avant et pendant la commercialisation du produit.

Plan de Gestion de Risque

Le titulaire de l'AMM s'engage à réaliser les études et les activités complémentaires de pharmacovigilance décrites dans la Plan de Pharmacovigilance, acceptées dans la version 01, du 11 janvier 2007 du Plan de Gestion de Risque (PGR) présenté dans la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (Module 1.8.2) ainsi que les mises à jour ultérieures du PGR validées par le CHMP.

Selon la recommandation du CHMP sur les Systèmes de Gestion de Risque pour les médicaments à usage humain, le PGR actualisé devra être soumis en même temps que le prochain Rapport Périodique de Pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé devra être déposé

- A la réception de nouvelle information susceptible de modifier les spécifications actuelles du Plan de Pharmacovigilance or des activités de Minimisation du Risque
- Dans les 60 jours suivant la réalisation d'une étape importante (pharmacovigilance ou Minimisation du Risque).
- A la demande de l'EMA

ANNEX III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE POUR PLAQUETTE DE GÉLULES À 75 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du jaune orangé (E110) (voir la notice pour des informations supplémentaires)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 x 1 gélules
30 x 1 gélules
60 x 1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Ne pas mâcher
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP MM/AAAA

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pradaxa 75 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE POUR PLAQUETTE DE GÉLULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du jaune orangé (E110) (voir la notice pour des informations supplémentaires)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 x 1 gélules
30 x 1 gélules
60 x 1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Ne pas mâcher
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP MM/AAAA

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pradaxa 110 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE DE GELULES À 75 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP MM/AAAA

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

 Tirer

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE DE GELULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. NOM ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP MM/AAAA

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

 Tirer

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON DE GÉLULES À 75 MG

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 75 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du jaune orangé (E110) (voir la notice pour des informations supplémentaires)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Ne pas mâcher
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP MM/AAAA
A utiliser dans les 30 jours suivant l'ouverture du flacon.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé. Conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/08/442/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pradaxa 75 mg (uniquement applicable à la boîte et non à l'étiquette du flacon)

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE ET ÉTIQUETTE POUR FLACON DE GÉLULES À 110 mg

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Pradaxa 110 mg gélules
Dabigatran etexilate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du jaune orangé (E110) (voir la notice pour des informations supplémentaires)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Ne pas mâcher
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP MM/AAAA
A utiliser dans les 30 jours suivant l'ouverture du flacon.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé. Conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/442/08

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pradaxa 110 mg (uniquement applicable à la boîte et non à l'étiquette du flacon)

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Pradaxa 75 mg gélules
Pradaxa 110 mg gélules
dabigatran etexilate

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Pradaxa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pradaxa
3. Comment prendre Pradaxa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pradaxa
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE PRADAXA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Qu'est-ce que Pradaxa :

Pradaxa est un médicament utilisé afin d'éviter la formation de caillots sanguins. Il agit en bloquant une substance présente dans l'organisme qui intervient dans la formation des caillots sanguins.

Dans quel cas Pradaxa est-il utilisé :

Pradaxa est utilisé dans la prévention de la formation de caillots sanguins dans les veines suite à une intervention chirurgicale pour prothèse totale de genou ou de hanche.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE PRADAXA

Ne prenez jamais Pradaxa

- si vous êtes allergique au dabigatran étexilate, au dabigatran, ou à l'un des autres composants contenus dans Pradaxa
- si vous avez une réduction sévère du fonctionnement de vos reins.
- si vous présentez un saignement excessif
- si vous avez une maladie qui augmente le risque de saignement grave
- si vous avez tendance à saigner facilement du fait d'une cause héréditaire, de la prise d'un autre médicament, ou de cause inconnue.
- si le fonctionnement de votre foie est sévèrement diminué ou si vous avez une maladie du foie potentiellement mortelle.
- si vous prenez de la quinidine, médicament destiné à traiter les battements anormaux du coeur.

Faites attention avec Pradaxa

Prévenez votre médecin en cas d'affection médicale, en particulier si vous avez ou avez eu l'une des maladies suivantes :

- si vous avez une maladie du foie qui donne des anomalies en cas d'analyse du sang, la prise de Pradaxa n'est pas recommandée.
- si vous présentez un risque accru de saignement, comme cela pourrait être le cas dans les situations suivantes :
 - si vous avez eu une biopsie (prélèvement de tissu) au cours des 30 derniers jours.
 - si vous avez été victime d'un accident grave (par exemple fracture osseuse, traumatisme crânien ou toute atteinte nécessitant un traitement chirurgical).
 - si vous recevez actuellement un traitement pouvant augmenter le risque de saignement.
 - si vous prenez actuellement un médicament anti-inflammatoire
 - si vous avez une infection au niveau du cœur (endocardite bactérienne).
 - si vous avez une réduction modérée du fonctionnement de vos reins
 - Pradaxa ne doit pas être utilisé chez l'enfant.
- si vous avez un tube (cathéter) inséré dans le dos.
Un tube (cathéter) peut être inséré dans votre dos, par exemple pour une anesthésie ou le soulagement de douleurs pendant ou après une opération chirurgicale. Si vous prenez Pradaxa après le retrait d'un cathéter, votre médecin vous examinera régulièrement.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Par exemple :

- Anticoagulants (ex :warfarine, héparine)
- Médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens
- Millepertuis, rifampicine, vérapamil, clarithromycine
- Amiodarone

Si vous prenez des médicaments contenant de l'amiodarone, vous devez être traité avec une dose réduite de 150 mg de Pradaxa.

Aliments et boissons

Pradaxa peut être pris avec ou sans aliments.

Grossesse et allaitement

Les effets de Pradaxa sur la grossesse et l'enfant à naître ne sont pas connus. Ne prenez pas Pradaxa si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous a dit que vous pouviez le prendre sans risque. Si vous êtes une femme en âge de procréer, évitez de débiter une grossesse pendant votre traitement par Pradaxa.

Vous ne devez pas allaiter lors du traitement par Pradaxa.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet de Pradaxa sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié. Votre médecin vous dira quand vous pourrez recommencer à conduire.

Informations importantes concernant certains composants de Pradaxa

Les gélules de Pradaxa contiennent un colorant appelé jaune orangé, qui peut être à l'origine de réactions allergiques.

3. COMMENT PRENDRE PRADAXA

Lorsque vous sortez les gélules de Pradaxa hors de la plaquette, veuillez suivre les instructions suivantes :

- Sortez les gélules de la plaquette en enlevant le revêtement aluminium
- Ne poussez pas les gélules à travers la plaquette aluminium
- N'enlevez la plaquette aluminium que lorsqu'une gélule doit être prise.

Veuillez suivre les instructions suivantes lorsque vous retirez une gélule du flacon :

- Ouvrez le flacon en poussant et en tournant son bouchon.

La dose habituellement recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, en une fois sous forme de 2 gélules à 110 mg.

Si votre fonction rénale est diminuée de plus de moitié ou si vous avez 75 ans ou plus, la dose recommandée est de 150 mg une fois par jour sous forme de 2 gélules de 75 mg.

Après chirurgie pour prothèse de genou :

Vous devez commencer le traitement avec une seule gélule de Pradaxa, 1 à 4 heures après la fin de l'opération chirurgicale. Le traitement est ensuite de 2 gélules 1 fois par jour pendant une durée totale de 10 jours.

Après chirurgie pour prothèse de hanche :

Vous devez commencer le traitement avec une seule gélule de Pradaxa, 1 à 4 heures après la fin de l'opération chirurgicale. Le traitement est ensuite de 2 gélules 1 fois par jour pendant une durée totale de 28 à 35 jours.

Pour les deux types de chirurgie, vous ne devez pas commencer le traitement tant qu'il existe un saignement au niveau de la plaie chirurgicale. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'opération, il doit être de 2 gélules 1 fois par jour, dès le début.

Prenez toujours Pradaxa exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vous devez vérifier avec votre médecin si vous n'êtes pas sûr. Les gélules doivent être avalées avec de l'eau. Ne pas mâcher les gélules.

Passage d'un traitement par Pradaxa à un anticoagulant par voie injectable

Ne pas débiter un traitement par un anticoagulant par voie injectable (par exemple héparine) dans les 24 heures suivant la dernière prise de Pradaxa.

Passage d'un traitement anticoagulant par voie injectable à Pradaxa

Arrêter le traitement anticoagulant par voie injectable et commencer la prise de Pradaxa au moment où l'injection suivante aurait dû avoir lieu.

Si vous avez pris plus de Pradaxa que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Pradaxa que recommandé, le risque de saignement est augmenté. Votre médecin peut prescrire une analyse de sang afin de déterminer le risque de saignement. Informez votre médecin dès que possible si vous avez pris une dose de Pradaxa plus élevée que celle prescrite. En cas de saignement, un traitement chirurgical ou des transfusions sanguines peuvent être nécessaires.

Si vous oubliez de prendre Pradaxa

Prenez la dose quotidienne habituelle à la même heure le lendemain.
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Pradaxa

N'arrêtez pas de prendre Pradaxa sans consulter tout d'abord votre médecin, car le risque de formation d'un caillot sanguin dans une veine pourrait être augmenté si vous arrêtez le traitement trop tôt.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Pradaxa peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas chez tous les patients.

Ce produit agissant sur la formation des caillots sanguins, la plupart de ces effets indésirables sont dus à cette action (par exemple ecchymose (« bleu ») ou saignement). Bien qu'ayant été rarement rapportés dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont regroupés par probabilité de survenue.

Les effets indésirables fréquents ou peu fréquents liés à Pradaxa sont les suivants :

Effets indésirables fréquents (touchent 1 à 10 patients sur 100) :

- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang
- Formation d'un hématome
- Saignement provenant d'une blessure
- Diminution du taux d'hémoglobine dans le sang (substance présente dans les globules rouges)
- Sécrétion de la plaie (liquide suintant de la plaie chirurgicale)
- Contusion (« bleu ») survenant après une opération
- Saignement survenant après une opération
- Diminution du nombre de globules rouges après une opération
- Contusion (« bleu ») due à un choc
- Suintement d'une petite quantité de liquide par l'incision faite au cours de l'intervention chirurgicale
- Détection de la présence de sang dans les urines par une analyse

Effets indésirables peu fréquents (touchent 1 à 10 patients sur 1000) :

- Saignement
- Saignement dans une articulation
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang
- Saignement de nez

- Saignement dans l'estomac ou l'intestin
- Saignement d'hémorroïdes
- Saignement dans le rectum
- Sang dans l'urine, la colorant en rose ou en rouge
- Saignement sous la peau
- Écoulement sanglant au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Saignement au point d'entrée d'un cathéter dans une veine
- Détection de sang dans les selles par un examen de laboratoire
- Diminution de la proportion des globules rouges dans le sang
- Saignement dû à l'incision chirurgicale
- Anomalie des résultats d'un examen de la fonction du foie

Si l'un de ces effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER PRADAXA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Pradaxa après la date de péremption mentionnée sur la boîte, la plaquette ou le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Plaquette : Conserver dans le conditionnement d'origine afin de protéger de l'humidité.

Flacon : Le médicament doit être utilisé dans les 30 jours suivant l'ouverture du flacon.

Conserver le flacon soigneusement fermé. A conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Pradaxa

La substance active est le dabigatran, qui est administré sous forme de 75 mg ou 110 mg de dabigatran etexilate (mésilate).

Les autres composants sont : acide tartrique, gomme arabique, hypromellose, diméticone 350, talc et hydroxypropylcellulose

L'enveloppe de la gélule contient : carragénine, chlorure de potassium, dioxyde de titane, carmin d'indigo, jaune orangé, hypromellose et eau purifiée

L'encre noire de l'impression contient : gomme laque, alcool n-butylique, alcool isopropylique, alcool méthylique industriel, oxyde de fer noir, eau purifiée et propylène glycol.

Qu'est ce que Pradaxa et contenu de l'emballage extérieur

Pradaxa se présente sous forme de gélules.

Les gélules à 75 mg de Pradaxa ont une coiffe opaque de couleur bleu clair et un corps opaque de couleur crème. Le logo de Boehringer Ingelheim est imprimé sur la coiffe de la gélule et la mention « R75 » sur son corps.

Les gélules à 110 mg de Pradaxa ont une coiffe opaque de couleur bleu clair et un corps opaque de couleur crème. Le logo de Boehringer Ingelheim est imprimé sur la coiffe de la gélule et la mention « R110 » sur son corps.

Les gélules de Pradaxa à 75 mg et 110 mg sont disponibles en boîtes contenant 10 x 1, 30 x 1 ou 60 x 1 gélules dans des plaquettes en aluminium, prédécoupées en doses unitaires.

Les gélules de Pradaxa à 75 mg et 110 mg sont également disponibles en flacons de polypropylène (plastique) contenant 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Fabricant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Борингер Ингелхайм Фарма ГмбХ
Тел: +359 2 958 79 98

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma Fióktelep
Tel: +36 1 299 8900

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Reprezentanța din România
Tel: +40 21 330 99 63

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 240 068

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Atstovybė Lietuvoje
Tel: +370 37 473922

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>