

15 décembre 2008

## Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique PRADAXA® - BOEHRINGER-INGELHEIM

### Dénomination

PRADAXA 75mg, gélules  
PRADAXA 110mg, gélules

### Substance active

Dabigatran etexilate

### Statut d'enregistrement

**Procédure centralisée** (Rapporteur/Co-rapporteur : Danemark/France)

**AMM** : 18 mars 2008

**Date de Commercialisation en France** : 15 décembre 2008

### Indications, mode d'administration et posologie

Pradaxa® est un inhibiteur direct de la thrombine.

Pradaxa® est indiqué dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

La dose recommandée de Pradaxa® est de 220 mg par jour (2 gélules de 110mg en une seule prise). A l'instauration du traitement par voie orale, la posologie recommandée est 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 pour une durée totale de traitement de 10 jours pour la prothèse de genou et de 28 à 35 jours pour la prothèse de hanche.

Chez les patients âgés (plus de 75 ans) ou présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min), la dose recommandée est de 150 mg une fois par jour (2 gélules de 75 mg en une prise).

Le traitement par Pradaxa® est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

### Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi a été établi à partir des données de quatre essais cliniques incluant 5419 sujets qui ont reçu 150 mg ou 220 mg par jour de Pradaxa®. Environ 38% d'entre eux ont été exposés pendant plus de 18 jours.

Dans les deux études pivots, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec Pradaxa® (150 mg et 220 mg par jour) ont été les nausées (21,2% et 20,5%), les vomissements (16,0% et 16,8%), les constipations (11,0% et 11,9%), les thromboses veineuses profondes (9,3% et 6,4%), les insomnies (8,2% et 7,8%), les œdèmes périphériques (7,3% et 6,4%) et les sécrétions de la cicatrice opératoire (6,9% et 7,0%).

Les principaux risques liés à l'utilisation de Pradaxa® sont :

- le risque hémorragique

L'incidence des hémorragies (toutes sévérités confondues) de 13,8% sous Pradaxa® au cours des essais cliniques, similaire à celle sous énoxaparine (13,4%), est dépendante de la dose et de l'état de la fonction rénale. Une surveillance clinique étroite doit donc être mise en place (recherche des signes d'hémorragies ou d'anémie) pendant toute la durée de traitement chez les patients à risque hémorragique accru ou à risque d'exposition accrue au médicament (patients présentant une insuffisance rénale modérée, patients âgés ou sujets de moins de 50 kg).

- le risque d'atteinte hépatique

L'hépatotoxicité est un risque potentiel en raison des résultats observés avec un autre inhibiteur direct de la thrombine : le ximelegatran. Actuellement, les résultats des essais cliniques indiquent que Pradaxa® semble posséder un faible potentiel hépatotoxique. Ainsi une augmentation asymptomatique des transaminases (ALAT, ASAT) a été observée pendant les 10 jours qui suivent la chirurgie sous Pradaxa® comme sous énoxaparine. Les patients présentant un taux d'enzyme hépatique (ALAT ou ASAT) supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale ont été exclus des essais cliniques. L'administration de Pradaxa® n'est donc pas recommandée dans cette

population. Avant la mise sous traitement d'un patient, le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan pré-opératoire standard.

### **Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)**

**Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :**

- 1) Des mesures d'évaluation des risques hémorragiques et hépatotoxiques
  - Un recueil exhaustif d'information pour les cas de saignements et d'hépatotoxicité
  - Des études randomisées (Pradaxa® vs Warfarine) d'efficacité et de tolérance, qui permettront d'évaluer en particulier le risque hépatotoxique de Pradaxa® à long terme.
    - L'étude RELY d'une durée de trois ans dans la prévention des risques d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique chez 18000 patients ayant une fibrillation auriculaire.
    - Les études RECOVER et REMEDY dans le traitement des événements thromboemboliques veineux aigus et dans la prévention secondaire des événements thromboemboliques veineux chez respectivement 2500 et 2000 patients.
  - Une étude clinique randomisée (Pradaxa® vs énoxaparine) dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez des patients opérés d'une prothèse totale de hanche afin de compléter les données d'efficacité et de sécurité et de confirmer ou redéfinir les valeurs de concentrations plasmatiques après administration de Pradaxa® à la dose de 220 mg.
  
- 2) Des mesures d'évaluation spécifiques dans des populations à risque
  - Une étude observationnelle afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Pradaxa® à la dose de 150 mg par jour chez 500 patients ayant une insuffisance rénale modérée. Il est prévu d'inclure 160 patients en France.
  - Une étude clinique menée en ouvert chez environ 100 patients présentant une insuffisance rénale modérée traités par Pradaxa® à la dose de 150 mg.
  - Une étude observationnelle dans la population générale chez 5000 patients incluant une sous population de patients à risque hémorragique élevé ou à risque cardiovasculaire élevé. Il est prévu d'inclure 1200 patients en France.

**En complément du PGR européen, l'Afssaps a mis en place un suivi national de pharmacovigilance.**

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Pradaxa® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans le Dictionnaire Vidal).

---

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pradaxa/pradaxa.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche :  
Y. Arimone, S. Ouaret (Afssaps)