

DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Guide de prescription du DABIGATRAN ETEXILATE

PRÉVENTION PRIMAIRE DES ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX (pETEVE)
chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée
pour prothèse totale de hanche ou de genou.

ZENTIVA

GUIDE DE PRESCRIPTION DU DABIGATRAN ETEXILATE dans les indications :

PRÉVENTION PRIMAIRE DES ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX (pTEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Ce guide a pour objectif de vous sensibiliser au risque hémorragique au cours du traitement et fournit des recommandations sur la prise en charge de ce risque.

Nous vous recommandons de consulter ce guide avant de prescrire, délivrer ou administrer le dabigatran etexilate.

L'incidence des hémorragies est dose dépendante et dépend de l'état de la fonction rénale.

Ce guide reprend donc en détail toutes les informations nécessaires à la prise en charge des patients sous dabigatran etexilate pour réduire le risque de saignements et notamment les recommandations pour l'évaluation de la fonction rénale, l'adaptation de dose chez les patients à risque, la conduite à tenir en cas de surdosage ainsi que le recours aux tests de l'hémostase et leur interprétation.

Une carte de surveillance du patient est disponible dans chaque boîte de dabigatran etexilate. Rappelez à votre patient qu'il doit la conserver en permanence sur lui et la présenter aux professionnels de santé qu'il serait amené à voir. Avertissez-le également de l'importance de l'observance au traitement ainsi que des signes et symptômes de saignements qui doivent le conduire à consulter un médecin.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Ce document concerne les spécialités à base de dabigatran etexilate, Pradaxa 75 mg et 110 mg, gélules et les génériques correspondants.

Pour plus d'information, consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

TABLE DES MATIÈRES

1	INDICATION	4
2	CONTRE-INDICATIONS	5
3	POSOLOGIE	6
4	POPULATIONS PARTICULIÈRES DE PATIENTS PRÉSENTANT POTENTIELLEMENT UN RISQUE HÉMORRAGIQUE ACCRU ET POUVANT NÉCESSITER UNE DOSE QUOTIDIENNE RÉDUITE	12
5	GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE	14
6	TESTS DE LA COAGULATION ET LEURS INTERPRÉTATIONS	16
7	SURDOSAGE	18
8	PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES	19



1 INDICATIONS

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



ATTENTION

- Les recommandations données dans ce guide de prescription ne concernent que l'utilisation du dabigatran etexilate dans **la prévention primaire des ETEV**.
- **Les schémas posologiques et l'interprétation des tests de coagulation sont différents dans les autres indications : un autre guide est à votre disposition** concernant l'indication du dabigatran etexilate dans :
 - la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteur(s) de risque,
 - le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte.

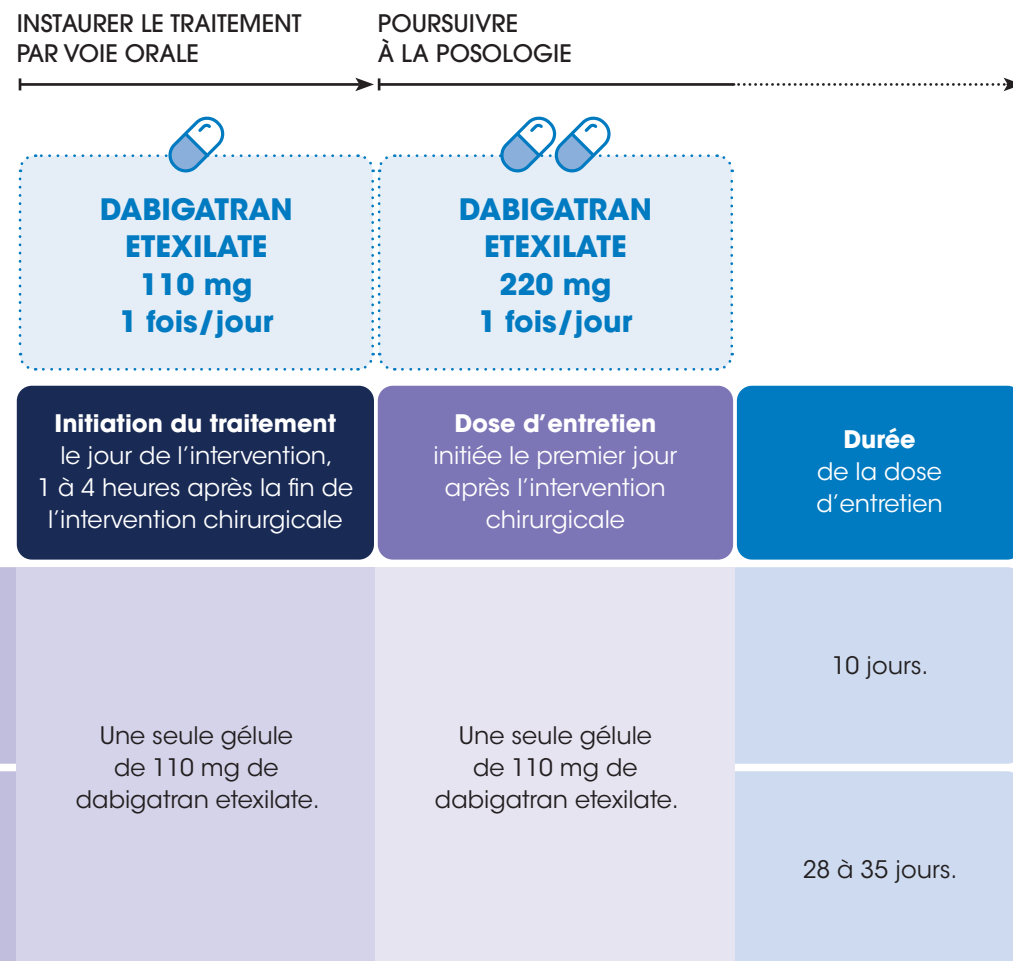


2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min).
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à :
 - ulcération gastrointestinale en cours ou récente,
 - présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement,
 - lésion cérébrale ou rachidienne récente,
 - intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente,
 - hémorragie intracrânienne récente,
 - varices œsophagiennes connues ou suspectées,
 - malformations artérioveineuses,
 - anévrisme vasculaire ou une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale.
- Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple :
 - héparine non-fractionnée (HNF),
 - héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine...),
 - dérivés de l'héparine (fondaparinux...),
 - anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban...),
 sauf dans les circonstances particulières suivantes : changement de traitement anticoagulant, administration d'une HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel ou administration d'une HNF pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale.
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.
- Traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants de la P-gp : le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, la dronédarone et l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir.
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

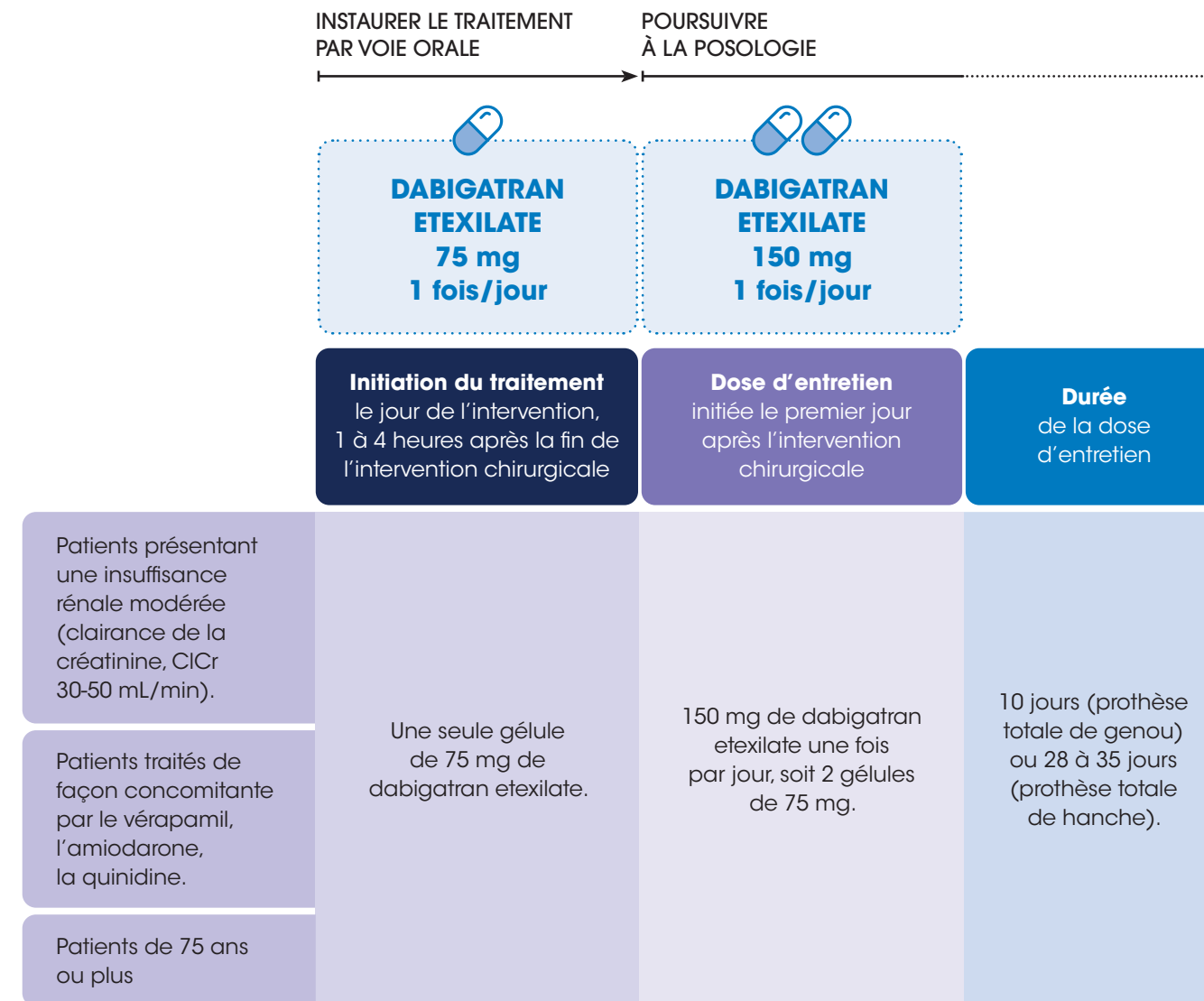


3 POSOLOGIE



Remarque : si l'hémostase n'est pas contrôlée en période post-opératoire, le traitement doit être instauré plus tard. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'intervention, la posologie à l'initiation du traitement doit être de 2 gélules une fois par jour.

RÉDUCTION POSOLOGIQUE





ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE CHEZ TOUS LES PATIENTS AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT

- Pour tous les patients et en particulier chez les sujets âgés (plus de 75 ans), étant donné que l'insuffisance rénale peut être fréquente dans ce groupe d'âge :
 - Avant l'instauration d'un traitement par dabigatran etexilate, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr), afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min).
 - La fonction rénale doit également être évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments).



La méthode à utiliser pour évaluer la fonction rénale (ClCr en mL/min) est celle de Cockcroft Gault.

Si la créatininémie est exprimée en $\mu\text{mol/L}$

$$\frac{K^* \times (140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]}}{\text{créatininémie } [\mu\text{mol/L}]}$$

*K = 1,23 pour les hommes et k = 1,04 pour les femmes

Si la créatininémie est exprimée en mg/dL

$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \times t^{**}}{72 \times \text{créatininémie [mg/dL]}}$$

**t = 1 pour les hommes et t = 0,85 pour les femmes

ARRÊT DU TRAITEMENT

- Le traitement par dabigatran etexilate ne doit pas être arrêté sans l'avis d'un médecin. Les patients doivent être informés qu'il leur faut contacter leur médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une dyspepsie, apparaissent.
- En cas d'intolérance au dabigatran etexilate, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées.
- Le traitement par dabigatran etexilate doit être arrêté chez les patients développant une insuffisance rénale aiguë (voir également rubrique « Contre-indications »).
- En cas de survenue d'une hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté, l'origine des saignements recherchée et l'utilisation de l'agent de réversion spécifique PRAXBIND® (idarucizumab) peut être envisagée (voir rubrique « Gestion des complications hémorragiques »).

UTILISATION D'UN INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS

- L'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être envisagée pour prévenir une hémorragie GI.

RELAIS

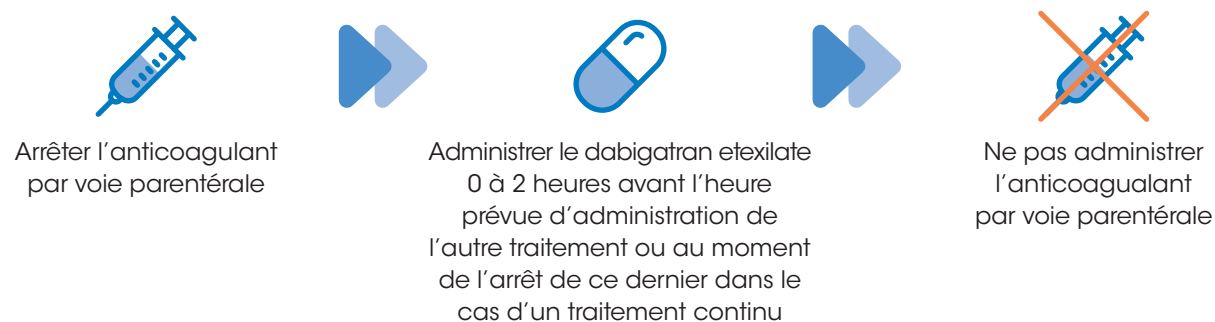
Passage du dabigatran etexilate à un anticoagulant par voie parentérale

Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose de dabigatran etexilate avant le passage à un anticoagulant par voie parentérale.



Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran etexilate

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et d'administrer le dabigatran etexilate 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement, ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse).



MODE D'ADMINISTRATION

Dabigatran etexilate doit être administré par voie orale.

- Les gélules peuvent être prises avec ou sans aliment. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau, pour faciliter la distribution dans l'estomac.
- Ne pas écraser, ne pas mâcher et ne pas vider les granules contenues dans la gélule car cela pourrait augmenter le risque de saignement.

RISQUE HÉMORRAGIQUE

Évaluation du profil bénéfice/risque :

- L'existence concomitante de lésions, maladies, interventions et/ou traitements pharmacologiques (tels que les AINS, les antiagrégants plaquettaires, les ISRS et les IRSNA), qui augmentent de façon significative le risque de saignement majeur, nécessite une évaluation attentive du bénéfice et du risque. Dabigatran etexilate doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.
- Dabigatran etexilate doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments altérant l'hémostase par inhibition de l'agrégation plaquettaire (voir ci-contre).
- Au cours du traitement avec dabigatran etexilate, un saignement peut se produire à n'importe quel endroit et notamment au niveau gastro-intestinal.
- Une chute inexplicquée du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou une baisse de la pression artérielle doivent faire rechercher une source de saignement.

Surveillance clinique étroite :

- Une surveillance étroite à la recherche de signes d'hémorragies ou d'anémie est recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier si des facteurs de risque sont associés (voir tableau 1 ci-contre). Une attention particulière est requise lorsque le dabigatran etexilate est administré conjointement à du vérapamil, de l'amiodarone, de la quinidine ou de la clarithromycine (inhibiteurs de la P-gp) et en particulier en cas de saignement, notamment chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée.
- Une surveillance étroite à la recherche de signes d'hémorragies est recommandée chez les patients traités concomitamment avec des AINS.



4

POPULATIONS PARTICULIÈRES DE PATIENTS PRÉSENTANT POTENTIELLEMENT UN RISQUE HÉMORRAGIQUE ACCRU ET POUVANT NÉCESSITER UNE DOSE QUOTIDIENNE RÉDUITE

- Les patients présentant un risque hémorragique accru (voir Tableau 1) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et symptômes de saignement ou d'anémie, en particulier si des facteurs de risque sont associés. Une chute inexpliquée du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou une baisse de la pression artérielle doivent faire rechercher l'origine du saignement. Un test de coagulation (voir la section Tests de la coagulation et leurs interprétations) peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran.
- Le traitement doit être arrêté en cas de saignement cliniquement pertinent.

Tableau 1 : Facteurs de risque pouvant majorer le risque hémorragique*

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.	Âge ≥ 75 ans.
Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran.	<p>Majeur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min)[†]. • Inhibiteurs puissants de la P-gp[†] (voir rubrique « Contre-indications »). • Traitement concomitant avec un inhibiteur faible à modéré de la P-gp (par exemple, amiodarone, vérapamil, quinidine et ticagrelor). <p>Mineur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faible poids (< 50 kg).
Interactions pharmacodynamiques.	<ul style="list-style-type: none"> • Acide acétylsalicylique et autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que le clopidogrel. • AINS. • ISRS ou IRSNA[†]. • Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase.
Pathologies/interventions associées à des risques hémorragiques particuliers.	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation. • Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes. • Biopsie récente, traumatisme majeur. • Endocardite bactérienne. • Œsophagite, gastrite ou reflux gastro œsophagien.

* Pour les populations spécifiques nécessitant une dose réduite, voir la rubrique « Posologie ».

[†] ClCr : clairance de la créatinine ; P-gp : P-glycoprotéine ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; IRSNA : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.



5 GESTION PÉRI-OPÉATOIRE

ACTES CHIRURGICAUX ET INTERVENTIONS

- Les patients sous dabigatran etexilate qui subissent un acte chirurgical ou des interventions invasives présentent un risque hémorragique accru. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter provisoirement le traitement par dabigatran etexilate dans le cas d'interventions chirurgicales.
- Une prudence particulière est nécessaire lorsque le traitement est temporairement arrêté pour une intervention chirurgicale et un suivi de l'activité anticoagulante est recommandé.
- La clairance du dabigatran chez les patients présentant une insuffisance rénale peut être ralentie. Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans ce cas, un test de coagulation peut aider à déterminer si l'hémostase est toujours modifiée.

Urgence chirurgicale ou procédures urgentes

Dabigatran etexilate doit être provisoirement arrêté. L'agent de réversion spécifique du dabigatran etexilate (PRAXBIND®, idarucizumab) est disponible lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise.

Cette réversion expose les patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Le traitement par dabigatran etexilate peut être réintroduit 24 heures après l'administration de PRAXBIND® si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Chirurgie/interventions en urgence différée

Dabigatran etexilate doit être provisoirement arrêté. Il convient de retarder si possible un acte chirurgical/une intervention au minimum 12 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut pas être retardée, le risque hémorragique peut être augmenté.

Ce risque d'hémorragie doit être mesuré par rapport à l'urgence de l'intervention.

Chirurgie programmée

Le traitement par dabigatran etexilate doit être arrêté, si possible, au moins pendant 24 heures avant une intervention invasive ou chirurgicale. Chez les patients présentant un risque plus élevé de saignement ou dans les cas de chirurgies majeures où une hémostase complète est nécessaire, un arrêt du traitement par dabigatran etexilate 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé.

Tableau 2 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale

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

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

RACHIANESTHÉSIE/ANESTHÉSIE PÉRIDURALE/PONCTION LOMBAIRE

- Le risque d'hématome rachidien ou épidual peut être augmenté en cas de geste traumatique ou répété et en cas d'utilisation prolongée de cathéters périduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté pour administrer la première dose de dabigatran etexilate. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidual est requise chez ces patients.



6 TESTS DE LA COAGULATION ET LEURS INTERPRÉTATIONS

Le traitement par dabigatran etexilate ne nécessite pas de surveillance de la coagulation en routine. Il est toutefois nécessaire d'évaluer le niveau d'anticoagulation du patient traité par dabigatran etexilate, dans les cas suivants :

- chez les patients présentant un risque hémorragique élevé.
- en cas de suspicion de surdosage,
- en cas de situation d'urgence.

INTERNATIONAL NORMALISED RATIO (INR)

La mesure de l'INR n'est pas fiable chez les patients traités par dabigatran etexilate et ne doit pas être pratiquée⁽⁴⁾.

TEMPS DE CÉPHALINE ACTIVÉE (TCA)

Le test TCA fournit une indication approximative du niveau d'anticoagulation avec le dabigatran mais n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant.

TEMPS DE THROMBINE DILUÉ (TT DILUÉ), TEMPS DE THROMBINE (TT), TEMPS D'ECARINE (ECT)

Il existe une étroite corrélation entre la concentration plasmatique de dabigatran et le niveau de l'effet anticoagulant^(1,2). Pour la mesure quantitative des concentrations plasmatiques de dabigatran, plusieurs tests calibrés pour le dabigatran basés sur le TT dilué ont été développés⁽⁵⁻⁸⁾. Une mesure du TT dilué **> 67 ng/mL pour la concentration plasmatique du dabigatran avant la prochaine prise du médicament** peut être associée à un risque hémorragique accru⁽¹⁾. Une mesure normale du TT dilué indique l'absence d'effet anticoagulant cliniquement pertinent du dabigatran. La mesure du TT et de l'ECT peut fournir des informations utiles, mais ces tests ne sont pas standardisés.

MOMENT DU PRÉLÈVEMENT

Les paramètres d'anticoagulation dépendent du moment auquel l'échantillon de sang a été prélevé et du moment où la dose précédente a été administrée. Un échantillon de sang prélevé 2 heures après la prise de dabigatran etexilate (~ au pic) entraînera des résultats différents (plus élevés) de tous les tests de la coagulation par rapport à un échantillon de sang prélevé 10 à 16 heures (à l'état résiduel) après la prise de la même dose.

Tableau 3 : **Valeurs seuil à l'état résiduel (soit avant la prochaine prise du médicament) des tests de la coagulation pouvant être associées à un risque accru de saignement.** Remarque : des mesures faussement prolongées peuvent être détectées au cours des 2 ou 3 premiers jours suivant une intervention chirurgicale^(2,3).

Test (valeur à l'état résiduel)

TT dilué [ng/mL]	> 67
ECT [x-fois la limite supérieure de la normale]	Pas de données*
TCA [x- fois la limite supérieure de la normale]	> 1,3
INR	Ne doit pas être pratiqué

MOMENT DU PRÉLÈVEMENT

Les paramètres d'anticoagulation dépendent du moment auquel l'échantillon de sang a été prélevé et du moment où la dernière dose a été administrée. Un échantillon de sang prélevé 2 heures après la prise de dabigatran etexilate (au pic) entraînera des résultats différents (plus élevés) de tous les tests de la coagulation par rapport à un échantillon de sang prélevé 20 à 28 heures (à l'état résiduel) après la prise de la même dose.

* L'ECT n'a pas été évalué chez des patients traités par 220 mg de dabigatran etexilate une fois par jour en prévention des ETEV après chirurgie pour prothèse totale de genou et de hanche.



7 SURDOSAGE^(1,2)

- En cas de suspicion de surdosage, des tests de coagulation peuvent permettre d'évaluer l'état d'anticoagulation.
- Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par dabigatran etexilate.
- Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. Comme la liaison protéique est faible, le dabigatran peut être dialysé, mais les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de cette approche sont limitées.
- Un surdosage en dabigatran etexilate peut conduire à une hémorragie.
- En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée (se reporter à la rubrique « Prise en charge des complications hémorragiques »). Des mesures d'appoint telles que le recours au charbon actif peuvent être envisagées pour réduire l'absorption du dabigatran.



8 PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES^(1,2,9)

- Dans les situations où une réversion rapide de l'effet anticoagulant de dabigatran etexilate est requise (saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés ou en cas d'urgence chirurgicale ou de procédures urgentes), l'agent de réversion spécifique (PRAXBIND®, idarucizumab) est disponible.
- En fonction de la situation clinique, un traitement symptomatique approprié, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin pourra être envisagé. Une attention particulière doit également être portée lors de l'administration de concentrés plaquettaires en cas de thrombocytopénie existante, ou si des médicaments antiplaquettaires de longue durée d'action ont été administrés.
- Des concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) ou le facteur VIIa recombinant peuvent également être pris en compte.

Références :

1. Résumé des Caractéristiques du Produit dabigatran etexilate.
2. Van Ryn J *et al.* Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor : interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb. Haemost* 2010; 103:1116-1127.
3. Liesenfeld K-H *et al.* Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on *ex vivo* coagulation time in orthopaedic surgery patients : a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527-537.
4. Stangier J *et al.* The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292-303.
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). <http://www.hyphen-biomed.com>.
6. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com.
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>.
8. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://healthcare.siemens.com/hemostasis>.
9. Pollack C *et al.* Dabigatran reversal with Idarucizumab. *NEJM* 2015 ; 373 ; 511-520.

