

DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Guide de prescription du DABIGATRAN ETEXILATE

Pour un usage pédiatrique dans l'indication traitement et prévention
des événements thromboemboliques veineux.

ZENTIVA

MESURE ADDITIONNELLE DE RÉDUCTION DU RISQUE DE SAIGNEMENTS :

Guide de prescription de DABIGATRAN ÉTEXILATE GÉLULES ET DABIGATRAN ÉTEXILATE GRANULÉS ENROBÉS pour un usage pédiatrique dans l'indication traitement et prévention des événements thromboemboliques veineux.

Ce guide a pour objectif de vous sensibiliser :

- au risque hémorragique au cours du traitement et fournit des recommandations sur sa prise en charge ;
- à la nécessité d'informer vos patients sur l'importance de respecter les instructions d'administration des granulés enrobés.

L'incidence des hémorragies est dose dépendante et dépend de l'état de la fonction rénale. Ce guide reprend donc en détail les informations nécessaires à la prise en charge des patients sous dabigatran etexilate pour réduire le risque de saignements et notamment les messages clés concernant : les contre-indications, recommandations pour l'évaluation de la fonction rénale, populations à haut risque de saignement, interactions médicamenteuses, recommandations posologiques, prise en charge des surdosages, utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation.

Les patients doivent être avertis des signes et symptômes de saignements devant les alerter et les amener à vous consulter, en lien avec la carte de surveillance du patient évoquée ci-dessous, ainsi que de l'importance de l'observance au traitement.

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

Une **carte de surveillance** du patient est disponible dans chaque boîte de dabigatran etexilate. Rappelez à votre patient ou au parent/aidant du patient pédiatrique qu'il doit la récupérer pour la conserver en permanence sur lui et la présenter aux professionnels de santé qu'il serait amené à consulter. Expliquez-lui le traitement et avertissez-le de l'importance de l'observance au traitement ainsi que des signes et symptômes de saignements qui doivent l'alerter et 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, 110 mg et 150 mg, gélule et les génériques correspondants et Pradaxa 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg, granulés enrobés et les génériques correspondants.

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

SOMMAIRE

1	INFORMATIONS ET AVERTISSEMENTS PATIENTS	4
2	INDICATION	4
3	CONTRE-INDICATIONS	5
4	RISQUE HÉMORRAGIQUE, ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE ET POPULATIONS PARTICULIÈRES DE PATIENTS PRÉSENTANT UN RISQUE HÉMORRAGIQUE ACCRU	6
5	SITUATIONS À HAUT RISQUE DE SAIGNEMENT ET NOTAMMENT GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE	11
6	RECOMMANDATIONS DE POSOLOGIE	13
7	SURDOSAGE	22
8	PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES	22
9	TESTS DE LA COAGULATION ET LEURS INTERPRÉTATIONS	23

Ce guide de prescription ne doit pas se substituer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de dabigatran etexilate.



1 INFORMATIONS ET AVERTISSEMENTS PATIENTS

TOUS LES PATIENTS DOIVENT ÊTRE INFORMÉS :

Qu'ils doivent recevoir une carte de surveillance du patient et être avertis :

- Des signes et symptômes de saignement et des situations dans lesquelles consulter un professionnel de santé.
- De l'importance de l'observance au traitement.
- De la nécessité de garder avec soi en permanence la carte de surveillance du patient.
- De la nécessité d'informer les professionnels de santé de tous les médicaments qu'ils prennent.
- De la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par dabigatran etexilate avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

Vous devez notamment rappeler à vos patients et leurs parents qu'une notice et des instructions d'utilisation sont disponibles dans chaque boîte de médicament, les inviter à les récupérer et les inciter à en prendre connaissance.

Laissez suffisamment de temps à votre patient et à ses parents pour prendre connaissance de ces informations, bien les comprendre et poser éventuellement des questions.



2 INDICATION

Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences d'ETE chez les patients pédiatriques à partir du moment où l'enfant est capable d'avaler des aliments mous et jusqu'à moins de 18 ans, après traitement par un anticoagulant par voie parentérale d'au moins 5 jours.



3 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- DFGe < 50 mL/min/1,73 m².
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique :
 - à une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente,
 - à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement,
 - à une lésion cérébrale ou rachidienne récente,
 - à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente,
 - à une hémorragie intracrânienne récente,
 - aux varices œsophagiennes connues ou suspectées,
 - aux malformations artérioveineuses,
 - à un anévrisme vasculaire ou à 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, etc.),
 - dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.),
 - anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.),
 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 central veineux ou artériel.
- 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.



4 RISQUE HÉMORRAGIQUE, ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE ET POPULATIONS PARTICULIÈRES DE PATIENTS PRÉSENTANT UN RISQUE HÉMORRAGIQUE ACCRU

ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT

Avant l'instauration du traitement, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être calculé au moyen de la formule de Schwartz (méthode utilisée pour le dosage de la créatinine à vérifier auprès du laboratoire).

Le traitement est contre-indiqué chez les patients pédiatriques présentant un DFGe < 50 mL/min/1,73 m².

La dose prescrite aux patients présentant un DFGe supérieur ou égal à 50 mL/min/1,73 m² doit être déterminée selon le tableau 1.

Pendant le traitement, la fonction rénale doit être évaluée dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (par exemple, hypovolémie, déshydratation, association avec certains médicaments, etc.).

En raison du mode d'action pharmacologique, l'utilisation du dabigatran peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou visible d'un tissu ou d'un organe.

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.

Le dabigatran doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.

Les données cliniques concernant les patients pédiatriques présentant des facteurs de risque, notamment les patients présentant une méningite active, une encéphalite ou un abcès intracrânien, sont limitées. Chez ces patients, le dabigatran doit être prescrit uniquement si le bénéfice attendu est supérieur au risque de saignement.

RISQUE HÉMORRAGIQUE ET 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.

Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris l'issue fatale) seront différents en fonction du site et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie.

Dans des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple gastro-intestinales, urogénitales) ont été plus fréquemment observés lors d'un traitement à long terme par dabigatran comparé à un AVK. C'est pourquoi, en plus d'une surveillance clinique adéquate, les tests de laboratoire évaluant l'hémoglobine/hématocrite peuvent aider à déceler les saignements occultes.

Les complications hémorragiques peuvent se manifester par une faiblesse, une pâleur, un étourdissement, des maux de tête ou un gonflement inexplicé, une dyspnée et un choc inexplicé.

Des complications hémorragiques connues, telles qu'un syndrome des loges et une insuffisance rénale aiguë suite à une hypoperfusion, ont été rapportées avec le dabigatran. Il convient dès lors d'envisager la possibilité d'une hémorragie lorsque l'on évalue l'état d'un patient sous anticoagulant.

Une attention particulière est requise lorsque le dabigatran 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 fonction rénale diminuée.

Une surveillance étroite à la recherche de signes d'hémorragies est recommandée chez les patients traités concomitamment avec des AINS.

Le profil de sécurité attendu chez l'enfant devrait être globalement comparable à celui des adultes.

Dans les deux essais de phase III portant sur l'indication de traitement des ETEV et de prévention des récurrences d'ETEV chez des patients pédiatriques, au total, 7 patients (2,1 %) ont présenté un événement hémorragique majeur, 5 patients (1,5 %) un événement hémorragique non majeur mais cliniquement pertinent et 75 patients (22,9 %) un événement hémorragique mineur. D'une manière générale, les événements hémorragiques étaient plus fréquents dans le groupe d'âge le plus élevé (12 à < 18 ans : 28,6 %) que dans les groupes d'âge inférieurs (0 à < 2 ans : 23,3 % ; 2 à < 12 ans : 16,2 %).

Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à une invalidité, à une menace du pronostic vital, voire même au décès.

Le dabigatran doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque hémorragique accru qui doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie) en particulier si des facteurs de risque sont associés notamment en cas d'administration concomitante avec des médicaments altérant l'hémostase comme les antiagrégants plaquettaires tels que clopidogrel et acide acétylsalicylique (AAS) ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Une diminution de la dose peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastrointestinal majeur.

Au cours du traitement, un saignement peut se produire à n'importe quel endroit. Une chute inexplicée du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou une baisse de la pression artérielle doivent faire rechercher une source de saignement.

Un test de coagulation peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran.

Le traitement par dabigatran doit être arrêté chez les patients développant une insuffisance rénale aiguë.

Le traitement doit être arrêté en cas de saignement cliniquement pertinent et l'origine des saignements doit être recherchée.

L'efficacité et la sécurité de l'agent de réversion spécifique (Praxbind, idarucizumab) n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

POPULATIONS À RISQUE ACCRU DE SAIGNEMENTS

Tableau 1 : Facteurs de risque pouvant majorer le risque hémorragique

Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran.	<p>Majeur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ticagrélol).
Interactions pharmacodynamiques.	<ul style="list-style-type: none"> • Acide acétylsalicylique (AAS) et autres antiagrégants plaquettaires 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. • Thrombopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes. • Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien. • Biopsie récente, traumatisme majeur. • Endocardite bactérienne.

[†]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.

Utilisation d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) : leur administration peut être envisagée pour prévenir une hémorragie gastro-intestinale. Chez les patients pédiatriques, les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de la pompe à protons doivent être suivies.

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 sécurité du dabigatran étexilate chez ces patients qui doivent donc être traités avec prudence.

Insuffisance hépatique : les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des principales études. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de dabigatran n'est donc pas recommandée dans cette population.

Patients atteints de cancer évolutif : les données sur l'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques atteints de cancer évolutif sont limitées.

Chez certains patients pédiatriques très spécifiques (p. ex., patients présentant une maladie de l'intestin grêle pouvant altérer l'absorption), l'utilisation d'un anticoagulant par voie parentérale doit être envisagée.



5 SITUATIONS À HAUT RISQUE DE SAIGNEMENT ET NOTAMMENT GESTION PÉRI-OPÉATOIRE

ACTES CHIRURGICAUX ET INTERVENTIONS

Les patients sous dabigatran étexilate 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 étexilate 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 allongée. 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.

L'efficacité et la sécurité de l'agent de réversion spécifique (Praxbind, idarucizumab) n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.

Le traitement par dabigatran doit être repris/débuté 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.

Les patients à risque de saignement ou les patients à risque de surexposition, notamment les patients présentant une fonction rénale diminuée (voir également tableau 1 page 7), doivent être traités avec prudence.

Urgence chirurgicale ou procédures urgentes

Le dabigatran étexilate doit être provisoirement arrêté. L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran. L'arrêt provisoire du traitement par dabigatran expose les patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente.

Chirurgie/interventions en urgence différée

Dabigatran étexilate 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 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 chirurgie majeure où une hémostase complète est nécessaire, un arrêt du traitement par dabigatran 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé.

Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale chez les patients pédiatriques

Fonction rénale (DFGe en mL/min/1,73 m ²)	Le dabigatran doit être arrêté avant une chirurgie programmée
> 80	24 heures avant
50 – 80	2 jours avant
< 50	Ces patients n'ont pas été étudiés (voir rubrique contre-indications).

RACHIANESTHÉSIE/ANESTHÉSIE PÉRIDURALE/PONCTION LOMBAIRE

Le risque d'hématome rachidien ou épidural peut être augmenté en cas de geste traumatique ou répété et en cas d'utilisation prolongée de cathéters périurales. 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 épidural est requise chez ces patients.

Il existe peu de données disponibles sur l'efficacité et la sécurité chez les patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs intrinsèques d'évènements thromboemboliques qui doivent donc être traités avec prudence.



6 RECOMMANDATIONS DE POSOLOGIE

Chez les patients pédiatriques atteints d'EDEV, le traitement doit être instauré après traitement par un anticoagulant par voie parentérale d'au moins 5 jours.

Pour la prévention des récurrences d'EDEV, le traitement doit également être instauré après le traitement précédent.

Lors du passage d'une formulation à une autre, il sera peut-être nécessaire de modifier la dose prescrite.

La dose indiquée dans le tableau posologique de la formulation concernée doit être prescrite en fonction du poids et de l'âge.

Aucune recommandation ne peut être donnée quant aux associations de poids et d'âge non reprises dans le tableau posologique de la formulation concernée.

Le dabigatran etexilate **doit être administré en 2 prises par jour** (matin et soir), à peu près à la même heure chaque jour. L'intervalle d'administration doit être aussi proche que possible de 12 heures.

Dabigatran etexilate 75 mg, 110 mg, 150 mg gélules

RAPPEL Dabigatran etexilate gélules peut être utilisé chez les enfants âgés d'au moins 8 ans capables d'avaler les gélules entières.

La dose recommandée dépend du poids et de l'âge du patient, conformément au tableau ci-dessous. Au cours du traitement, cette dose devra être ajustée en fonction du poids et de l'âge du patient.

Tableau 2 : Dose individuelle et dose quotidienne totale de dabigatran etexilate en mg en fonction du poids du patient en kg et de son âge en années

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

Doses individuelles nécessitant l'association de plusieurs gélules

300 mg

2 gélules de 150 mg **ou** 4 gélules de 75 mg

260 mg

1 gélule de 110 mg + 1 gélule de 150 mg **ou** 1 gélule de 110 mg + 2 gélules de 75 mg

220 mg

2 gélules de 110 mg

185 mg

1 gélule de 75 mg + 1 gélule de 110 mg

150 mg

1 gélule de 150 mg **ou** 2 gélules de 75 mg

Dabigatran etexilate 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg granulés enrobés

RAPPEL Dabigatran etexilate granulés enrobés peut être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, dès lors que l'enfant est capable d'avaler des aliments mous.

La dose recommandée dépend du poids et de l'âge du patient, conformément au tableau ci-dessous. Au cours du traitement, cette dose devra être ajustée en fonction du poids et de l'âge du patient.

Tableau 3 : Dose individuelle et dose quotidienne totale de dabigatran etexilate en mg chez les patients âgés de moins de 12 mois. Les doses dépendent du poids du patient en kg et de son âge en mois.

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en MOIS		
2,5 à < 3	4 à < 5	20	40
3 à < 4	3 à < 6	20	40
4 à < 5	1 à < 3	20	40
	3 à < 8	30	60
5 à < 7	8 à < 10	40	80
	0 à < 1	20	40
	1 à < 5	30	60
7 à < 9	5 à < 8	40	80
	8 à < 12	50	100
9 à < 11	3 à < 4	40	80
	4 à < 9	50	100
11 à < 13	9 à < 12	60	120
	5 à < 6	50	100
13 à < 16	6 à < 11	60	120
	11 à < 12	70	140
11 à < 13	8 à < 10	70	140
	10 à < 12	80	160
13 à < 16	10 à < 11	80	160
	11 à < 12	100	200

À titre d'exemple, les sachets peuvent être combinés de la façon suivante pour obtenir les doses individuelles recommandées dans le tableau. D'autres combinaisons sont possibles.

20 mg	1 sachet de 20 mg	50 mg	1 sachet de 10 mg	80 mg	2 sachets de 40 mg
30 mg	1 sachet de 30 mg	60 mg	2 sachets de 30 mg	100 mg	2 sachets de 50 mg
40 mg	1 sachet de 40 mg	70 mg	1 sachet de 30 mg + 1 sachet de 40 mg		

Tableau 4 : Dose individuelle et dose quotidienne totale de dabigatran etexilate en mg chez les patients âgés de 1 an à moins de 12 ans. Les doses dépendent du poids du patient en kg et de son âge en années.

Association poids/âge		Dose individuelle en mg	Dose quotidienne totale en mg
Poids en kg	Âge en ANNÉES		
5 à < 7	1 à < 2	50	100
7 à < 9	1 à < 2	60	120
	2 à < 4	70	140
9 à < 11	1 à < 1,5	70	140
	1,5 à < 7	80	160
11 à < 13	1 à < 1,5	80	160
	1,5 à < 2,5	100	200
13 à < 16	2,5 à < 9	110	220
	1 à < 1,5	100	200
	1,5 à < 2	110	220
16 à < 21	2 à < 12	140	280
	1 à < 2	110	220
21 à < 26	2 à < 12	140	280
	1,5 à < 2	180	360
26 à < 31	2 à < 12	180	360
31 à < 41	2,5 à < 12	220	440
41 à < 51	4 à < 12	260	520
51 à < 61	5 à < 12	300	600
61 à < 71	6 à < 12	300	600
71 à < 81	7 à < 12	300	600
> 81	10 à < 12	300	600

À titre d'exemple, les sachets peuvent être combinés de la façon suivante pour obtenir les doses individuelles recommandées dans le tableau. D'autres combinaisons sont possibles.

50 mg	1 sachet de 50 mg	140 mg	1 sachet de 30 mg + 1 sachet de 110 mg
60 mg	2 sachets de 30 mg	180 mg	1 sachet de 30 mg + 1 sachet de 150 mg
70 mg	1 sachet de 30 mg + 1 sachet de 40 mg	220 mg	2 sachets de 110 mg
80 mg	2 sachets de 40 mg	260 mg	1 sachet de 110 mg + 1 sachet de 150 mg
100 mg	2 sachets de 50 mg	300 mg	2 sachets de 150 mg
110 mg	1 sachet de 110 mg		

MODE D'ADMINISTRATION

Dabigatran etexilate 75 mg, 110 mg, 150 mg gélules

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

Dabigatran etexilate 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg granulés enrobés

- Ce médicament doit être administré par voie orale.
Les granulés enrobés doivent être mélangés à de la nourriture, exclusivement à du jus de pomme ou aux aliments mous indiqués dans les instructions d'utilisation, avant la prise. Une fois mélangé à de la nourriture ou à du jus de pomme, le médicament doit être administré dans un délai de 30 minutes. Les granulés enrobés ne doivent pas être mélangés à du lait ou à des produits laitiers.
Ce médicament ne doit pas être administré au moyen d'une sonde d'alimentation.
- Des instructions détaillées concernant l'utilisation de ce médicament se trouvent dans la notice, à la rubrique « Comment prendre le dabigatran etexilate ».
Les instructions d'utilisation doivent être scrupuleusement respectées.

- Une fois préparé, le médicament doit être administré avant le repas pour s'assurer que l'enfant reçoit la dose complète.

Administrer le médicament préparé à l'enfant immédiatement après le mélange ou dans un délai de 30 minutes. Ne pas donner ce médicament s'il a été en contact avec l'aliment ou le jus de pomme pendant plus de 30 minutes.

En cas de prise incomplète du médicament préparé, ne pas donner de deuxième dose, mais attendre l'heure de la prise suivante.

ADMINISTRATION DU DABIGATRAN ETEXILATE GRANULÉS ENROBÉS AVEC DES ALIMENTS MOUS

L'aliment doit être à température ambiante avant d'y verser les granulés enrobés.

Le médicament peut être administré avec les aliments mous suivants :

- Riz pour bébé, préparé avec de l'eau.
- Purée de carottes.
- Compote de pommes (en cas d'administration avec du jus de pomme, voir la rubrique suivante).
- Purée de bananes.

Ne mélangez pas le dabigatran etexilate granulés enrobés à du lait ou des aliments mous contenant des produits laitiers.

Verser 2 cuillères à café de l'aliment mou dans un bol et ajouter la dose exacte de dabigatran prescrite figurant sur l'ordonnance, en découpant le haut du sachet argenté de médicament et en vidant précautionneusement la totalité du contenu du sachet dans les 2 cuillères d'aliment mou. Bien mélanger les granulés dans l'aliment mou et donner l'intégralité des 2 cuillères contenant le médicament à l'enfant.

NB : en fonction de la dose à administrer plusieurs sachets peuvent être nécessaires, répéter l'opération « vider le sachet dans l'aliment mou » autant de fois que de besoin.

ADMINISTRATION DU DABIGATRAN ETEXILATE GRANULÉS ENROBÉS AVEC DU JUS DE POMME

Verser la dose exacte de dabigatran prescrite figurant sur l'ordonnance, en découpant le haut du sachet argenté de médicament et en vidant la totalité du contenu du sachet directement dans la bouche de l'enfant ou dans dans le creux d'une cuillère, puis donner immédiatement autant de jus de pomme que nécessaire pour que l'enfant avale les granulés enrobés.

Inspectez la bouche de l'enfant pour vous assurer qu'il a bien avalé tous les granulés enrobés.

Facultatif : si vous mélangez les granulés enrobés de dabigatran etexilate dans le verre de jus de pomme, commencez par une petite quantité de jus de pomme (que votre enfant devrait boire en entier) et assurez-vous que tous les granulés enrobés ont été avalés.

Si des granulés enrobés collent au verre, versez à nouveau un peu de jus de pomme et donnez-le à l'enfant. Répétez cette étape jusqu'à ce qu'il ne reste plus de granulés enrobés dans le verre.

Cette option est facultative car il faut être en capacité de s'assurer que l'enfant aura bien pris la dose exacte prescrite dans sa totalité, et il y a un risque de se retrouver dans la situation où l'enfant ne veut plus boire de jus de pomme alors qu'il reste des granulés dans le verre, ce qui est problématique, car l'enfant n'aurait pas eu la bonne dose/la bonne quantité de médicament pour sa maladie.

Afin d'administrer la dose correcte à l'enfant, rappelez aux parents/aidants qu'ils doivent s'assurer que l'enfant a pris l'intégralité des 2 cuillères d'aliment mou ou la totalité du jus de pomme dans lequel a été incorporé le médicament.

DURÉE DU TRAITEMENT

La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation du profil bénéfice/risque.

ARRÊT DU TRAITEMENT

Le traitement ne doit pas être arrêté sans l'avis d'un médecin. Les patients ou leurs aidants doivent être informés qu'il leur faut contacter le médecin traitant si des symptômes gastro-intestinaux, tels qu'une dyspepsie, apparaissent. Ce traitement doit être arrêté chez les patients développant une insuffisance rénale aiguë.

En cas de saignement sévère, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée.

Rappel : L'efficacité et la sécurité de l'agent de réversion spécifique du dabigatran (idarucizumab) n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

DOSE OUBLIÉE

Ne jamais prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran etexilate oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, ne pas rattraper la dose oubliée.

RELAIS DABIGATRAN ETEXILATE ↔ AUTRES ANTICOAGULANTS

Passage du dabigatran etexilate à un anticoagulant par voie parentérale

Il est recommandé d'**attendre 12 heures** après la dernière dose de dabigatran etexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale.



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

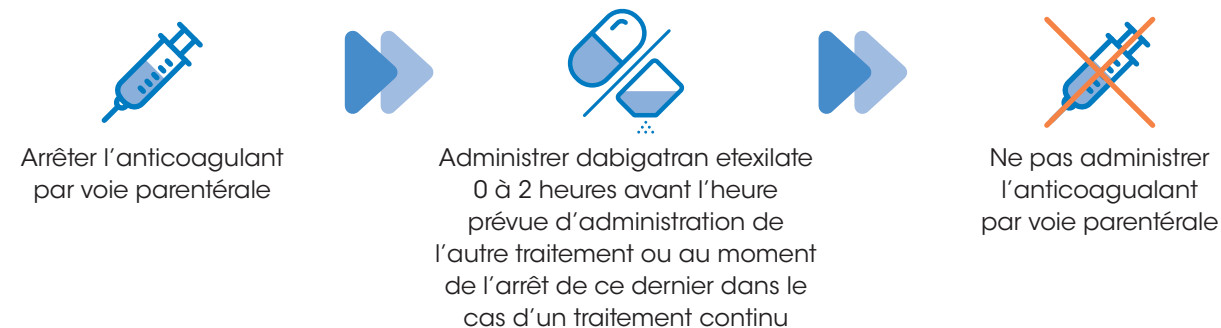
Les patients doivent **commencer à prendre les AVK 3 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate**.

Le dabigatran etexilate pouvant influencer l'International Normalized Ratio (INR), l'INR reflètera davantage **l'effet des AVK lorsque le dabigatran etexilate aura été interrompu depuis au moins deux jours**. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.



Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran etexilate

Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et de commencer à 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).



Passage des AVK au dabigatran etexilate

Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran etexilate peut être administré **dès que l'INR est < 2,0**.





7 SURDOSAGE

- 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 peut conduire à une hémorragie.
- En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée (se reporter à la rubrique « Prise en charge des complications hémorragiques » ci-dessous).



8 PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES

- En cas de complication hémorragique, le traitement par dabigatran etexilate doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée.
- L'hémodialyse permet d'éliminer le dabigatran.
- En fonction de la situation clinique, un traitement symptomatique approprié, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin, pourra être envisagé.
- L'utilisation de concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) ou de facteur VIIa recombinant peut être envisagée. Il existe des données expérimentales en faveur du rôle de ces médicaments pour inverser l'effet anticoagulant du dabigatran, mais les données sur leur utilité en pratique clinique et sur le risque potentiel de rebond thromboembolique sont très limitées. Les tests de la coagulation peuvent devenir peu fiables suite à l'utilisation de ces concentrés de facteurs de coagulation. La prudence est de mise lors de l'interprétation de ces tests. Une attention particulière doit également être portée lors de l'administration de concentrés plaquettaires en cas de thrombopénie existante, ou si des antiagrégants plaquettaires de longue durée d'action ont été administrés. Tous les traitements symptomatiques doivent être administrés selon l'avis du médecin.
- Selon les disponibilités locales, une consultation avec un spécialiste de la coagulation doit être envisagée en cas de saignements majeurs.



9 TESTS DE LA COAGULATION ET LEUR INTERPRÉTATION

ANALYSE DES PARAMÈTRES DE COAGULATION

Bien que, d'une façon générale, l'utilisation de ce médicament ne requiert pas de suivi ou de surveillance de l'activité anticoagulante en routine, l'évaluation du niveau d'anticoagulation lié au dabigatran peut être utile voire nécessaire en présence de facteurs de risque additionnels pour déceler une exposition excessive au dabigatran.

La mesure du temps de thrombine (TT) dilué, du temps d'écarine (ECT) et du temps de céphaline activée (TCA) peut fournir des informations utiles, mais leurs résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la variabilité entre les tests.

Les valeurs seuils, à l'état résiduel, des tests de la coagulation pouvant être associées à un risque accru de saignement pour les patients pédiatriques sont inconnues.

La mesure de l'INR n'est pas fiable chez les patients traités par dabigatran etexilate et des élévations faussement positives de l'INR ont été rapportées. De ce fait, la mesure de l'INR ne doit pas être pratiquée.

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.

