

Pradaxa[®] (dabigatran étexilate)

GUIDE DU PRESCRIPTEUR

N° 001-07 | MISE À JOUR JANVIER 2023

Le présent guide comporte des recommandations visant à minimiser le risque hémorragique en cas d'administration de capsules de Pradaxa[®]

- Indications
- Contre-indications
- Posologie
- Mode d'administration
- Groupes de patients spécifiques présentant éventuellement un risque hémorragique accru
- Gestion périopératoire
- Tests de coagulation et leur interprétation
- Surdosage
- Gestion des complications hémorragiques
- Carte de surveillance et conseil du patient Pradaxa[®]

Le présent guide du prescripteur ne se substitue pas à l'information professionnelle Pradaxa[®].¹

Etabli sur la base du Plan de gestion des risques de Pradaxa[®] de l'Agence Européenne des Médicaments et de l'information professionnelle suisse Pradaxa[®].¹

TABLE DES MATIÈRES

INDICATIONS.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
POSOLOGIE.....	4
CHANGEMENT DE TRAITEMENT.....	7
MODE D'ADMINISTRATION.....	9
GROUPES DE PATIENTS SPÉCIFIQUES PRÉSENTANT ÉVENTUELLEMENT UN RISQUE HÉMORRAGIQUE ACCRU	9
GESTION PÉRIOPÉRATOIRE	11
TESTS DE COAGULATION ET LEUR INTERPRÉTATION.....	13
SURDOSAGE	15
GESTION DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES.....	15
CARTE DE SURVEILLANCE ET CONSEIL DU PATIENT PRADAXA®	15

➔ INDICATIONS

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire.
- Traitement de patients adultes atteints de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire suite à un traitement préalable par héparine fractionnée ou non fractionnée pendant 5 jours et prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire

⊘ CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au dabigatran ou au dabigatran étexilate ou à l'un des excipients de la préparation
- Insuffisance rénale sévère ($CL_{CR} < 30$ ml/min)
- Traitement concomitant par inhibiteurs de la P-gp, tels que quinidine, dronédarone, ritonavir, tipranavir, nelfinavir, saquinavir, ciclosporine et tacrolimus, mais aussi traitement systémique par kétoconazole ou itraconazole
- Manifestation de saignements, patients avec diathèse hémorragique ou altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase
- Lésions organiques avec risque de saignements cliniquement significatifs, y compris antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique au cours des 6 derniers mois
- Insuffisance hépatique ou maladie hépatique pouvant avoir un impact sur la survie (insuffisance hépatique aux scores de CHILD PUGH A, B et C)
- Valves cardiaques artificielles

POSOLOGIE¹

Dose recommandée



150 mg de Pradaxa[®] 2 fois par jour (1-0-1)

Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque

150 mg de Pradaxa[®] deux fois par jour



≥ 5 jours



150 mg de Pradaxa[®] 2 fois par jour (1-0-1)

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou de l'embolie pulmonaire (EP)

Après un traitement préalable d'une TVP aiguë pendant au moins cinq jours, en fonction de la situation clinique, par de l'héparine fractionnée ou non fractionnée, la posologie recommandée est de 150 mg de Pradaxa[®] deux fois par jour

Prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou embolie pulmonaire (EP) récidivante

150 mg de Pradaxa[®] deux fois par jour

On ne dispose pas d'expérience relative au traitement initial de la thrombose veineuse et/ou de l'embolie pulmonaire par Pradaxa[®]. En fonction de la situation clinique, le traitement devrait être instauré par de l'héparine fractionnée ou non fractionnée.

Dose recommandée - posologie réduite



110 mg de Pradaxa[®] 2 fois par jour (1-0-1)

Réduction de dose recommandée

- Patients ≥80 ans
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée (CL_{CR} 30-50 ml/min)
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée (CL_{CR} 30-50 ml/min) sous traitement concomitant par de l'amiodarone ou du vérapamil

110 mg de Pradaxa[®] deux fois par jour

Envisager réduction de dose

- Patients âgés de 75 à 80 ans
- Patients présentant un risque hémorragique élevé (voir Tableau 1, p.10)

Une dose journalière de Pradaxa[®] de 220 mg, soit deux prises de Pradaxa[®] 110 mg par jour, peut être envisagée.

Durée d'administration

Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque

L'information professionnelle suisse de Pradaxa[®] n'indique pas de durée d'administration.

Traitement de la TVP et/ou de l'EP

Le traitement sera poursuivi pendant six mois au maximum suite au traitement par héparine fractionnée ou non fractionnée (voir ci-dessus).

Prévention de la TVP et/ou de l'EP

En fonction du risque individuel du patient, le traitement peut être également poursuivi à vie.



Recommandation relative au contrôle de la fonction rénale chez tous les patients

- Avant le début du traitement par Pradaxa®, la fonction rénale doit être contrôlée en calculant la clairance de la créatinine (CL_{CR}) d'après la méthode de Cockcroft-Gault* afin d'exclure les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (CL_{CR} < 30 ml/min).
- Au cours du traitement, la fonction rénale doit être évaluée dans les situations cliniques pour lesquelles elle pourrait être réduite (p. ex. hypovolémie, déshydratation, association avec certains médicaments, etc.).
- La fonction rénale doit être contrôlée régulièrement.
- Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (CL_{CR} 30-50 ml/min), la fonction rénale doit être contrôlée au moins une fois par an ; chez ces patients, il faut réduire la dose à une capsule de 110 mg deux fois par jour (voir ci-dessus). Chez les patients avec insuffisance rénale modérée (CL_{CR} 30-50 ml/min) recevant un traitement concomitant par amiodarone ou vérapamil, il faut réduire la dose à une capsule de 110 mg deux fois par jour (voir ci-dessus) et surveiller étroitement la fonction rénale des patients ainsi que la survenue d'éventuels saignements.
- Chez les patients âgés (75 à 80 ans), la clairance de la créatinine doit être plus souvent évaluée en fonction de la situation clinique (p. ex. hypovolémie, déshydratation, association avec certains médicaments, etc.).

*Formule de Cockcroft-Gault:

Pour la créatinine en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ si femme}$$

$$72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}$$

Pour la créatinine en µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique (µmol/l)}} \times 0,85 \text{ si femme}$$

$$\text{créatinine sérique (µmol/l)}$$



CHANGEMENT DE TRAITEMENT

Passage du traitement par Pradaxa® à des anticoagulants par voie parentérale

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



Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa®

Le traitement par Pradaxa® devrait être instauré 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre médicament. Dans le cas d'un traitement au long cours par de l'héparine fractionnée ou non fractionnée, en fonction de la situation clinique, on instaurera le traitement au moment de l'arrêt de ce dernier.



Passage de Pradaxa® aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

L'instauration du traitement par l'antagoniste de la vitamine K doit avoir lieu conformément à la CL_{CR}:

- CL_{CR} ≥ 50 ml/min: instauration du traitement par l'antagoniste de la vitamine K 3 jours avant l'arrêt de Pradaxa®
- CL_{CR} ≥ 30 à < 50 ml/min: instauration du traitement par l'antagoniste de la vitamine K 2 jours avant l'arrêt de Pradaxa®



Etant donné que Pradaxa® peut influencer les valeurs de l'International Normalised Ratio (INR), l'effet de l'antagoniste de la vitamine K n'apparaît au test d'INR que lorsque le test est effectué au plus tôt deux jours après l'interruption du traitement par Pradaxa®. Jusqu'à cette date, les valeurs d'INR doivent être interprétées avec précaution.

Passage d'un antagoniste de la vitamine K à Pradaxa®

Un traitement par antagoniste de la vitamine K doit être arrêté. L'administration de Pradaxa® peut avoir lieu dès que l'INR est < 2,0.



Cardioversion

Les patients peuvent rester sous Pradaxa® lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion.

Intervention coronarienne percutanée (ICP) avec implantation de stent

Les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui bénéficient d'une ICP avec implantation de stent peuvent être traités par Pradaxa en association avec des antiagrégants plaquettaires lorsque l'hémostase est atteinte

Ablation par cathéter de la fibrillation auriculaire

L'ablation par cathéter peut être réalisée chez les patients traités par Pradaxa® 150 mg deux fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par Pradaxa®.

On ne dispose pas de données au sujet du traitement par Pradaxa® 110 mg deux fois par jour.

MODE D'ADMINISTRATION

Pradaxa® est destiné à une prise orale.

- Les capsules peuvent être prises indépendamment des repas. Pradaxa® doit être pris avec un verre d'eau, sans croquer, afin d'assurer la libération dans l'estomac.
- Ne pas ouvrir les capsules. Une ouverture des capsules et la prise du contenu sans enveloppe de la capsule ainsi que le fait de croquer les capsules peut accroître le risque de saignement.

GROUPES DE PATIENTS SPÉCIFIQUES PRÉSENTANT ÉVENTUELLEMENT UN RISQUE HÉMORRAGIQUE ACCRU

Les patients présentant un risque hémorragique accru (voir Tableau 1, p.10) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite portant sur la recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie par le contrôle du taux d'hémoglobine (Hb) et un dépistage par recherche de sang occulte dans les selles. Pour ces patients, Pradaxa® doit être administré avec précaution; une dose journalière de 220 mg, soit deux prises de 110 mg par jour, peut être envisagée (voir ci-dessus). Comme tous les anticoagulants, Pradaxa® est contre-indiqué chez les patients dont le risque hémorragique est très élevé. Une chute inexplicable du taux d'hémo-

globine et/ou de l'hématocrite ou une baisse de la pression artérielle doivent faire rechercher une source de saignement. Un test de coagulation (voir section consacrée aux tests de coagulation et à leur interprétation), pourrait aider à identifier des patients présentant un risque hémorragique accru dû à une surexposition au dabigatran. En cas de survenance d'une hémorragie cliniquement pertinente, le traitement doit être interrompu. Lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, un agent de réversion spécifique (Praxbind®, idarucizumab) est disponible.⁹

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

Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	<ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 75 ans
Facteurs augmentant les concentrations plasmatiques de dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale modérée (CL_{CR} 30-50 ml/min)[†] • Traitement concomitant par inhibiteurs de la P-glycoprotéine (voir les principes actifs cités à la section «Contre-indications» ainsi que d'autres, par exemple l'amiodarone, le vérapamil) • Ticagrelor • Faible poids corporel (< 50 kg)
Interactions pharmacodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> • Acide acétylsalicylique et autres inhibiteurs de l'agrégation thrombocytaire comme le clopidogrel • AINS • ISRS ou IRSN[‡] • Autres médicaments susceptibles de porter atteinte à l'hémostase
Maladies/interventions avec risque hémorragique particulier	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la coagulation congénitaux ou acquis • Thrombocytopénie ou dysfonctionnements des thrombocytes • Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien • Ulcères gastro-intestinaux actifs • Hémorragie gastro-intestinale récente • Biopsie ou traumatisme majeur récent(e) • Hémorragie intracrânienne récente • Opération du cerveau, de la colonne vertébrale ou de l'œil • Endocardite bactérienne

* Vous trouverez les informations relatives à la posologie réduite pour des groupes de patients spécifiques à la section «Posologie».

[†] CL_{CR}: clairance de la créatinine; ISRS = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; [‡] IRSN: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.



GESTION PÉRIOPÉRATOIRE

Interventions chirurgicales et invasives

Les patients traités par Pradaxa® devant subir une intervention chirurgicale ou une procédure invasive présentent un risque hémorragique accru. Dans ces situations, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter provisoirement le traitement par Pradaxa®.

La clairance du dabigatran chez les patients présentant une insuffisance rénale peut être allongée. Ceci doit être pris en compte avant toute intervention.

Opérations ou interventions d'urgence

L'administration de Pradaxa® doit être interrompue temporairement. Lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, un agent de réversion spécifique (Praxbind®, idarucizumab) de Pradaxa® est disponible.⁹

En supprimant le traitement par dabigatran, les patients sont exposés au risque thrombotique de leur maladie sous-jacente. Le traitement par Pradaxa® peut être réintroduit 24 heures après l'administration de Praxbind® (idarucizumab) si le patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Interventions/opérations chirurgicales subaiguës

L'administration de Pradaxa® doit être interrompue temporairement. Si possible, l'intervention doit être retardée d'au moins 12 heures après la prise de la dernière dose. Si l'intervention ne peut pas être retardée, le risque hémorragique peut être augmenté. Le risque hémorragique doit alors être mis en balance avec l'urgence de l'intervention (informations relatives à la cardioversion, voir ci-dessus).

Opérations électives

Pradaxa® doit être arrêté au moins 24 heures avant une intervention invasive ou chirurgicale. Chez les patients ayant un risque hémorragique accru (voir Tableau 2) ou avant un acte chirurgical important nécessitant une hémostase complète, il faut envisager d'arrêter Pradaxa® 2 à 4 jours avant l'intervention.

Le Tableau 2 (p.12) résume les règles d'arrêt avant les interventions invasives ou chirurgicales.

Tableau 2: Règles d'arrêt avant les interventions invasives ou chirurgicales

Fonction rénale (CL _{CR} en ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	Pradaxa® doit être arrêté avant une intervention élective	
		Risque hémorragique élevé ou intervention majeure	Risque standard
≥ 80	env. 13	2 jours avant	24 heures avant
≥ 50 à < 80	env. 15	2-3 jours avant	1-2 jours avant
≥ 30 à < 50	env. 18	4 jours avant	2-3 jours avant (> 48 heures)

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ ponction lombaire

Les interventions telles qu'une rachianesthésie nécessitent une fonction hémostatique intacte. La mise en place et le retrait d'un cathéter comportent le même risque hémorragique. Si un cathéter spinal ou épidural est en place, ne pas administrer de dabigatran. Le risque d'hématome rachidien ou épidural peut être augmenté en cas de ponction traumatique ou répétée et en cas d'utilisation prolongée de cathéters épiduraux. Après le retrait d'un cathéter, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté pour administrer la première dose de Pradaxa®. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidural est requise chez ces patients.



TESTS DE COAGULATION ET LEUR INTERPRÉTATION

Le traitement par Pradaxa® ne nécessite normalement pas de suivi de routine par des tests de coagulation.^{1,3,4}

Cependant il peut être souhaitable d'évaluer le niveau d'anticoagulation en cas de risque hémorragique ou de suspicion de surdosage, ou lorsque le patient reçoit Pradaxa® et se présente en cas d'urgence à la clinique.

- **International Normalised Ratio (INR)**

La mesure de l'INR n'est pas fiable chez les patients traités par Pradaxa® et ne doit donc pas être utilisée.

- **Temps de céphaline activée (TCA) (aPTT: activated partial thromboplastin time)**

Le TCA peut fournir une estimation approximative de l'ampleur de l'anticoagulation. Cependant, il ne permet pas de quantifier l'effet anticoagulant avec précision.

- **Temps de thrombine diluée (TTd) (Dilute Thrombin Time (dTT)), temps de thrombine (Thrombin Time (TT)), temps d'écarine (Ecarin Clotting Time (ECT))**

Il existe une corrélation étroite entre les taux plasmatiques de dabigatran et le degré de l'action anticoagulante^{1,2}. Pour la mesure quantitative de la concentration de dabigatran dans le plasma, plusieurs méthodes de test calibrées ont été développées qui se basent sur le temps de thrombine diluée (TTd) (dTT = diluted thrombin time).⁵⁻⁸ Un TTd de **>200 ng/ml pour la concentration plasmatique du dabigatran avant la prise suivante** du médicament peut être associé à un risque hémorragique accru.¹ Une valeur mesurée du TTd normale indique l'absence d'un effet anticoagulant cliniquement pertinent du dabigatran. TT et ECT peuvent fournir des informations utiles. Ces tests ne sont cependant pas standardisés.

Tableau 3: Valeurs limites des tests de la coagulation (à l'état résiduel, c'est-à-dire mesurées avant la prise de la dose suivante) pouvant être associées à un risque accru de saignement. Attention: 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]	> 200
ECT [multiple de la norme supérieure]	> 3
TCA [multiple de la norme supérieure]	> 2
INR	ne doit pas être mesuré

Moment de la prise de sang: les paramètres de la coagulation dépendent du moment auquel l'échantillon de sang a été prélevé et auquel la dernière dose a été administrée. Un échantillon de sang prélevé 2 heures après la prise de Pradaxa® (~ 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.

SURDOSAGE^{1,2}

Le surdosage de Pradaxa® peut conduire à des hémorragies ou à une augmentation du risque hémorragique. En cas de suspicion de surdosage, des tests de coagulation peuvent permettre de déterminer le risque hémorragique. Une anti-coagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par Pradaxa®. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée (voir section «Gestion des complications hémorragiques»). Le

dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue. Etant donné que la liaison protéique est faible, le dabigatran peut être dialysé, mais les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de cette approche sont limitées. Des mesures d'appoint générales comme l'administration de charbon actif oral peuvent être envisagées afin de réduire l'absorption du dabigatran.

GESTION DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES^{1,2,9}

Pour les situations dans lesquelles une réversion rapide de l'effet anticoagulant de Pradaxa® est requise, un agent de réversion spécifique (Praxbind®, idarucizumab) est disponible (voir ci-dessus).

En fonction de la situation clinique, des mesures de routine appropriées telles qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin peuvent être instaurées. L'utilisation de

plasma frais congelé et/ou l'administration de concentrés de thrombocytes pourront être envisagées dans les cas de thrombocytopenie ou lorsque des antiplaquettaires d'efficacité prolongée ont été utilisés. Des concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) ou le facteur VIIa recombinant peuvent être envisagés. Cependant, le bénéfice en conditions cliniques n'est pas attesté.

CARTE DE SURVEILLANCE ET CONSEIL DU PATIENT PRADAXA®

Une carte de surveillance du patient peut être exigée par la titulaire de l'autorisation. Le patient doit être tenu de toujours porter cette carte de surveillance sur soi et de la présenter lors de

chaque visite médicale. Le patient doit en outre être informé de l'importance d'une prise régulière de Pradaxa®, des signes d'hémorragies et situations exigeant la consultation d'un médecin.

1) Information professionnelle Pradaxa® (Mise à jour : avril 2022) 2) van Ryn Jet 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 Jet al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, 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). www.clottingtesting.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, E angen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis> 9) Pollack C et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *NEJM* 2015; 373: 511-20

Pradaxa® est une marque déposée de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG et est soumis à licence.

Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Bâle