

DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

GUIDE DE PRESCRIPTION DE DABIGATRAN EG dans l'indication :



PRÉVENTION PRIMAIRE DES ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX (pTEEV) 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 Dabigatran EG.

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 EG 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 EG. 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.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/>

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

TABLE DES MATIÈRES

INDICATION	3
CONTRE-INDICATIONS	4
POSOLOGIE	5
POPULATIONS PARTICULIÈRES DE PATIENTS PRÉSENTANT POTENTIELLEMENT UN RISQUE HÉMORRAGIQUE ACCRU ET POUVANT NÉCESSITER UNE DOSE QUOTIDIENNE RÉDUITE	11
GESTION PÉRI-OPÉATOIRE	12
TESTS DE LA COAGULATION ET LEURS INTERPRÉTATIONS	14
PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES	17

INDICATION

- 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.

ATTENTION :

- Les recommandations données dans ce guide de prescription ne concernent que l'utilisation de Dabigatran EG dans **la prévention primaire des ETEVE**.
- Les schémas posologiques et l'interprétation des tests de coagulation sont différents dans les autres indications : un autre guide est à votre disposition** concernant les indications de Dabigatran EG 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.

CONTRE-INDICATION

- 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 oesophagiennes 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.

INSTAURER LE TRAITEMENT
PAR VOIE ORALE

puis

POURSUIVRE À LA POSOLOGIE



Dabigatran EG
110 mg
1 fois/jour



Dabigatran EG
220 mg
1 fois/jour

	Initiation du traitement le jour de l'intervention, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale	Dose d'entretien initiée le premier jour après l'intervention chirurgicale	Durée de la dose d'entretien
Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou	Une seule gélule de 110 mg de Dabigatran EG	220 mg de Dabigatran EG une fois par jour, soit 2 gélules de 110 mg	10 jours
Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche			28 à 35 jours

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.

REDUCTION POSOLOGIQUE

INSTAURER LE TRAITEMENT
PAR VOIE ORALE

puis

POURSUIVRE À LA POSOLOGIE



Initiation du traitement

le jour de l'intervention,
1 à 4 heures après la fin
de l'intervention chirurgicale

Dose d'entretien initiée

le premier jour après
l'intervention chirurgicale

Durée de
la dose
d'entretien

Patients présentant
une insuffisance rénale
modérée (clairance de
la créatinine,
ClCr 30-50 mL/min)

Patients traités de façon
concomitante par le
vérapamil, l'amiodarone,
la quinidine

Patients de 75 ans ou plus

Une seule gélule de
75 mg de Dabigatran EG

150 mg de Dabigatran EG
une fois par jour, soit 2 gélules
de 75 mg

10 jours
(prothèse totale
de genou) ou
28 à 35 jours
(prothèse totale
de hanche)

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 EG, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (CICr), afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CICr < 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 (CICr 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 DE DABIGATRAN EG

- Le traitement par Dabigatran EG 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 à Dabigatran EG, 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 EG 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.

Passage de Dabigatran EG à un anticoagulant par voie parentérale

Il est recommandé d'**attendre 24 heures** après la dernière dose de Dabigatran EG pour passer à un anticoagulant par voie parentérale.



Dernière dose de Dabigatran EG



Attendre 24 heures



Administrer l'anticoagulant
par voie parentérale

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Dabigatran EG

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



Arrêter l'anticoagulant
par voie parentérale



Administrer Dabigatran EG 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



Ne pas administrer
l'anticoagulant
par voie parentérale

MODE D'ADMINISTRATION

Dabigatran EG 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 EG doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.
- Dabigatran EG 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 EG, 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 Dabigatran EG 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.

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 inexplicquée 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	<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) Mineur : <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 Oesophagite, gastrite ou reflux gastro oesophagien

* 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.

GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE

ACTES CHIRURGICAUX ET INTERVENTIONS

- Les patients sous Dabigatran EG 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 EG 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 EG doit être provisoirement arrêté. L'agent de réversion spécifique de Dabigatran EG (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 EG 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 EG 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.

Le traitement par Dabigatran EG 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 EG 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 EG 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 EG 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 EG. Une surveillance fréquente des signes neurologiques et des symptômes d'hématome rachidien ou épidual est requise chez ces patients.

TESTS DE LA COAGULATION ET LEURS INTERPRÉTATIONS

- Le traitement par Dabigatran EG 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 EG, 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 EG 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 développés⁵⁻⁸. Une mesure du TT dilué **> 67 ng/mL pour la concentration plasmatique du dabigatran avant la prochaine prise de médicament** peut être associée à un risque hémorragique accru¹. 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.

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

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

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 EG (~ 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.

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 EG.
- 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 EG 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.

PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES^{1,2,9}

- Dans les situations où une réversion rapide de l'effet anticoagulant de Dabigatran EG 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 EG.
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).
<http://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://www.siemens-healthineers.com/fr/hemostasis/have-you-powered-up-your-lab-with-innovance>
9. Pollack C et al. Dabigatran reversal with Idarucizumab. *NEJM* 2015 ; 373 ; 511-520.



Notre Mission - Votre Santé