

Ce guide a été élaboré à titre de consigne de sécurité supplémentaire conformément aux exigences de Swissmedic. Le but est de garantir que les professionnels de santé qui prescrivent et utilisent le dabigatran étexilate connaissent et prennent en compte les exigences de sécurité particulières.

Guide pour la réduction des risques liés aux médicaments et à leur utilisation à l'intention des professionnels de la santé

Veuillez également consulter l'information professionnelle de Dabigatran Spirig HC® sur www.swissmedicinfo.ch

Dabigatran Spirig HC® (Dabigatran étexilate)

Les recommandations s'appliquent aux indications suivantes :

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

Pour plus de clarté, le présent guide remplace le terme «capsule dure» par la mention générale «gélule» lorsque la forme pharmaceutique est mentionnée.

Table des matières

Indications ¹	2
Contre-indications ¹	2
Posologie ¹	2
Groupes particuliers de patients présentant un risque hémorragique potentiellement accru ¹	4
Prise en charge peropératoire de l'anticoagulation ¹	4
Les tests de coagulation et leur interprétation ^{1,2}	5
Surdosage ^{1,2}	6
Carte patient et conseil aux patients	6
Annonce d'effets secondaires	6
Références	7

Indications¹

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire (SPAF).
- 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 récidive de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire.

Contre-indications¹

- 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).
- Traitements concomitants par inhibiteurs de la P-gp, tels que quinidine, dronédarone, ritonavir, tipranavir, nelfinavir, saquinavir, ciclosporine et tacrolimus, mais aussi traitement systémique par kéroconazole 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

	Recommandation posologique
Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque.	La posologie recommandée est de 150 mg de Dabigatran Spirig HC deux fois par jour.
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 Dabigatran Spirig HC deux fois par jour. Le traitement sera ensuite poursuivi pendant six mois au maximum.
Prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou de l'embolie pulmonaire (EP).	La posologie recommandée est de 150 mg de Dabigatran Spirig HC deux fois par jour. En fonction du risque individuel du patient, le traitement peut être également poursuivi à vie. En ce qui concerne le dabigatran, on ne dispose pas d'expérience relative au traitement initial de la thrombose veineuse et/ou de l'embolie pulmonaire. En fonction de la situation clinique, le traitement devrait être instauré par de l'héparine fractionnée ou non fractionnée.

Réduction de la dose

	Recommandation posologique
Réduction de la dose recommandée	
Patients ≥ 80 ans	Dose journalière de 220 mg de dabigatran étexilate, prise sous forme d'une gélule à 110 mg deux fois par jour.
Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ($Cl_{CR} 30-50$ ml/min) recevant un traitement concomitant par amiodarone ou vérapamil.	Dose journalière de 220 mg de dabigatran étexilate, prise sous forme d'une gélule à 110 mg deux fois par jour.
Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ($Cl_{CR} 30-50$ ml/min)	Dose journalière de 220 mg de dabigatran étexilate, prise sous forme d'une gélule à 110 mg deux fois par jour.
Une réduction de la dose doit être envisagée	
Autres patients présentant un risque hémorragique accru	Choisir une dose journalière de dabigatran étexilate de 300 mg ou de 220 mg sur la base d'une évaluation individuelle du risque thrombo-embolique et du risque hémorragique.

Durée d'utilisation

Indication	Durée d'utilisation
SPAF	L'information professionnelle suisse ne fournit aucune information sur la durée d'utilisation.
TVP / EP	Le traitement doit être poursuivi jusqu'à six mois après un traitement par héparine fractionnée ou non fractionnée (voir ci-dessus).
Prévention de TVP/EP	En fonction du risque individuel du patient, le traitement peut être également poursuivi à vie.

Recommandation pour le contrôle de la fonction rénale chez tous les patients

- Avant un traitement par dabigatran étexilate, la fonction rénale doit être contrôlée en mesurant la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault* afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- La fonction rénale doit être contrôlée dans les situations cliniques dans lesquelles une diminution ou une détérioration possible de la fonction rénale est suspectée (p. ex. hypovolémie, déshydratation et certaines comédications).
- Chez les patients âgés (> 75 ans) ou chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être contrôlée au moins une fois par an.

*Formule de Cockcroft-Gault

Si la créatinine sérique est indiquée en mg/dl:

$$CrCl \text{ (ml/min)} = \frac{(140-\text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatine sérique (mg/dl)}} \text{ (x 0,85 chez les femmes)}$$

Si la créatinine sérique est indiquée en $\mu\text{mol/l}$:

$$CrCl \text{ (ml/min)} = \frac{1,23 \times (140-\text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatine sérique ($\mu\text{mol/l}$)}} \text{ (x 0,85 chez les femmes)}$$

Chez les femmes, la valeur calculée est multipliée par 0,85 en raison de la plus faible proportion de muscles.

*Étant donné que dans les études menées avec le dabigatran étexilate la clairance de la créatinine a été calculée à partir du taux sérique de créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault, les recommandations mondiales figurant dans l'information professionnelle du dabigatran étexilate pour l'évaluation de la fonction rénale se réfèrent toujours à la clairance de la créatinine estimée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault.

Changement de traitement¹

Passage de Dabigatran Spirig HC à des anticoagulants par voie parentérale

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

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Dabigatran Spirig HC

Avant le traitement d'une thrombose veineuse aiguë (TVP) et/ou d'une embolie pulmonaire (EP) par dabigatran étexilate, il faudrait, en fonction de la situation clinique, procéder à un traitement préalable par héparine fractionnée ou non fractionnée pendant au moins cinq jours. Le traitement par dabigatran étexilate 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 d'un antagoniste de la vitamine K à Dabigatran Spirig HC

Le traitement par dabigatran étexilate ne devrait être instauré qu'après l'arrêt de l'antagoniste de la vitamine K et dès que l'International Normalized Ratio (INR) du patient en question est <2,0. En cas d'indication médicale évidente, ceci peut également avoir lieu après un traitement d'une durée de six mois.

Passage de Dabigatran Spirig HC aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

L'instauration du traitement par les AVK doit avoir lieu comme suit conformément à la CL_{CR} :

- $CL_{CR} \geq 50 \text{ ml/min}$: instauration du traitement par les AVK 3 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate.
- $CL_{CR} \geq 30 \text{ ml} < 50 \text{ ml/min}$: instauration du traitement par les AVK 2 jours avant l'arrêt du dabigatran étexilate.

Cardioversion (SPAF)

Les patients peuvent rester sous dabigatran étexilate lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion.

Ablation par cathéter de la fibrillation auriculaire (SPAF)

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

Intervention coronarienne percutanée (ICP) avec implantation de stent (SPAF)

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

Mode d'administration

Un médecin expérimenté en coagulation doit initier le traitement.

Les gélules de Dabigatran Spirig HC doivent être prises avec un verre d'eau afin d'assurer la libération dans l'estomac.

La prise peut avoir lieu pendant ou en dehors des repas.

En cas de symptômes gastro-intestinaux, il est conseillé de prendre Dabigatran Spirig HC au moment d'un repas et/ou d'utiliser un inhibiteur de la pompe à protons (s'il n'est pas contre-indiqué).

Ne pas ouvrir les gélules.

Groupes particuliers de patients présentant un risque hémorragique potentiellement accru¹

Chez les patients présentant un risque hémorragique accru (voir tableau 1), une surveillance étroite est recommandée (signes ou symptômes de saignements ou d'anémie), en particulier en cas d'association de facteurs de risque. En cas de chute inexpliquée du taux d'hémoglobine et/ou du taux d'hématocrite ou de la pression artérielle, il convient de rechercher un site hémorragique. Un ajustement posologique doit être effectué à la discrétion du médecin après une évaluation minutieuse du bénéfice thérapeutique pour chaque patient (voir ci-dessus).

Un test de coagulation (voir la section sur les tests de coagulation et leur interprétation) peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru en raison d'une exposition excessive au dabigatran. Chez les patients présentant un risque hémorragique accru, une dose quotidienne de 220 mg, administrée sous la forme d'une gélule de 110 mg 2 fois par jour, est indiquée en cas d'exposition excessive au dabigatran. En cas de survenue d'une hémorragie cliniquement significative, le traitement doit être interrompu.

Lorsqu'une suppression rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire dans des situations d'hémorragies engageant le pronostic vital ou incontrôlables, un antidote spécifique (idarucizumab) est disponible.

Tableau 1: Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique*

Facteurs augmentant les concentrations plasmatiques de dabigatran.	Insuffisance rénale modérée (30–50 ml/min CL_{CR}) Traitement concomitant par un inhibiteur de la P-glycoprotéine Faible poids corporel (<50 kg)
Interactions pharmacodynamiques.	Acide acétylsalicylique Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) Clopidogrel Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)
Pathologies/interventions associées à un risque hémorragique particulier.	Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation Thrombopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes Ulcères gastro-intestinaux actifs Hémorragie gastro-intestinale récente Biopsie ou traumatisme majeur récent(e) Hémorragie intracrânienne récente Intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique Endocardite bactérienne
Autres	Âge ≥ 75 ans

* Pour les populations particulières de patients nécessitant une dose réduite, se référer à la section Posologie.

Prise en charge peropératoire de l'anticoagulation¹

Interventions chirurgicales et invasives

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.

Phase préopératoire

Le traitement par dabigatran étexilate doit être arrêté avant une intervention invasive ou chirurgicale au moins 24 heures avant l'intervention.

Chez les patients ayant un risque hémorragique accru ou avant un acte chirurgical important nécessitant une hémostase complète, il faut envisager d'arrêter dabigatran étexilate 2 à 4 jours avant l'intervention.

En cas d'insuffisance rénale modérée (CL_{CR} 30-50 ml/min), le dabigatran étexilate doit être arrêté 4 jours avant une intervention chirurgicale majeure.

L'utilisation du dabigatran étexilate est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée (CL_{CR} <30 ml/min), mais si le patient est tout de même sous traitement, celui-ci doit être arrêté au moins 5 jours avant toute intervention chirurgicale importante.

Si une intervention urgente est nécessaire, l'opération doit être retardée si possible jusqu'à au moins 12 heures après la dernière prise de dabigatran étexilate.

Chez les patients subissant une ablation par cathéter de la fibrillation auriculaire, le traitement par dabigatran étexilate (150 mg deux fois par jour) ne doit pas être interrompu.

Rachianesthésie/anesthésie péridurale/ponction lombaire

Les interventions telles qu'une rachianesthésie exigent une fonction hémostatique intacte. La mise en place et le retrait d'un cathéter comportent le même risque d'hémorragie. Si un cathéter spinal ou épидural est en place, ne pas administrer de dabigatran.

Le risque d'hématome spinal ou épidural peut être accru en cas de ponction traumatique ou répétée. Après le retrait du cathéter, attendre au moins 2 heures avant la prise de la première dose de dabigatran étexilate. Chez ces patients, des contrôles avec recherche de symptômes neurologiques associés à un hématome spinal ou épидural doivent être effectués fréquemment.

Phase post-opératoire

Le traitement avec dabigatran étexilate peut être repris ou débuté après qu'une hémostase complète a été établie.

Opérations d'urgence ou procédures urgentes

Lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant de dabigatran étexilate est requise, l'agent de réversion spécifique (Praxbind (idarucizumab)) est disponible

En supprimant le traitement par dabigatran, les patients sont exposés au risque thrombotique de leur maladie sous-jacente.

Le traitement par dabigatran étexilate peut être réintroduit 24 heures après l'administration d'idarucizumab, si le patient est cliniquement stable et qu'une hémostase adéquate a été obtenue.

Les tests de coagulation et leur interprétation^{1,2}

Une surveillance de routine de la coagulation n'est pas nécessaire dans le cadre du traitement par le dabigatran étexilate^{3,4}. Mais il est utile de vérifier occasionnellement le système de coagulation en déterminant le TCA chez les patients présentant un risque hémorragique, par exemple avant une intervention. Un TCA >80 sec est associé à un risque hémorragique accru.

En cas de suspicion de surdosage ou chez les patients traités par dabigatran étexilate qui se présentent aux urgences, la réalisation de tests de coagulation peut aider à déterminer le statut de coagulation.

Tests de coagulation globaux (non spécifiques)

• Temps de prothrombine indiqué sous forme d'INR (International Normalised Ratio)

Le temps de thrombine et la valeur INR (international normalised ratio) sont relativement insensibles au dabigatran et ne conviennent généralement pas à la mesure de l'anticoagulation liée au dabigatran.

• Temps de céphaline activée (TCA)

Le test du TCA fournit une estimation approximative de l'inhibition de la coagulation du dabigatran. Celui-ci ne permet toutefois pas de quantifier précisément l'effet anticoagulant.

Tests spécifiques de la coagulation pour le dabigatran étexilate

Plusieurs méthodes de test⁵⁻⁸ basées sur la détermination du temps de thrombine (TT) ont été développées pour la détermination quantitative de la concentration plasmatique de dabigatran.

Par exemple:

• Temps de thrombine (TT), temps de coagulation par l'écarine (ECT), temps de thrombine dans des échantillons de plasma dilués (dTt)

Il existe une corrélation claire entre la concentration plasmatique de dabigatran et le degré de l'effet anticoagulant^{1,2}.

Une mesure normale du dTT indique l'absence d'effet anticoagulant cliniquement significatif du dabigatran. Le temps de thrombine (TT) et le temps de coagulation par l'écarine (ECT) peuvent fournir des indications utiles, mais ces tests ne sont pas standardisés.

• Temps de thrombine (TT)

La valeur réelle mesurée du temps de thrombine (TT) dépend du coagulomètre et de la charge de thrombine utilisée pour la mesure. Il est donc recommandé d'utiliser le test calibré Hemoclot de l'inhibiteur de la thrombine⁵ (test dTT) avec des valeurs de référence de dabigatran pour mesurer la concentration plasmatique de dabigatran et non le temps de thrombine (TT).

• Temps de coagulation par l'écarine (ECT)

Le temps de coagulation par l'écarine (ECT) permet une mesure directe de l'effet des inhibiteurs directs de la thrombine.

• Temps de thrombine dans des échantillons de plasma dilués (dTt)

La détermination du temps de thrombine dans des échantillons de plasma dilués (dTt) à l'aide du test calibré Hemoclot de l'inhibiteur de thrombine⁵ (Hemoclot Thrombin Inhibitor assay) (distribué en Allemagne par CoaChrom Diagnostica GmbH), qui indique une concentration plasmatique de dabigatran > 200 ng/ml (env. > 65 secondes) avant la prise de la dose journalière suivante, indique un risque hémorragique accru¹.

Tableau 2: valeurs limites des tests de coagulation pouvant être associées à un risque hémorragique accru, mesurées à la concentration minimale (p. ex. avant la prise de la dose suivante).

Test (mesure du taux résiduel)	
dTT (ng/ml)	> 200
ECT (x-fois la limite supérieure de la norme)	> 3
aPTT (x-fois la limite supérieure de la norme)	> 2
INR	Ne doit pas être pratiqué

Remarque: au cours des 2 à 3 premiers jours suivant une intervention chirurgicale, des valeurs de mesure incorrectement prolongées du TCA et de l'ECT peuvent survenir^{2,3}.

Timing: Les paramètres de la coagulation dépendent du moment du prélèvement sanguin et du moment de la prise de la dernière dose. Un échantillon sanguin prélevé 2 heures après la prise de dabigatran étexilate (concentration maximale du principe actif) donnera des résultats différents (supérieurs) pour tous les paramètres de la coagulation par rapport à un échantillon sanguin prélevé 10 à 16 heures après la prise de la même dose (concentration minimale du principe actif).

À la posologie perorale de 150 mg deux fois par jour, le TTPa médian s'élève env. 2 heures après la prise à à peu près le double de la valeur de contrôle au maximum. Douze heures après la dernière dose, le TTPa médian s'élève à un multiple de 1,5 par rapport à la valeur de contrôle.

Surdosage^{1,2}

Pour l'interprétation des résultats des études et le traitement d'hémorragies menaçant le pronostic vital, il est recommandé de faire appel à un hémostasologue ou à un hématologue.

L'administration de doses de dabigatran étexilate supérieures à celles recommandées peut conduire à une augmentation du risque hémorragique. Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par dabigatran étexilate. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée. Le dabigatran étant principalement excrété par voie rénale, une diurèse suffisante doit être maintenue.

En fonction de la situation clinique, des mesures thérapeutiques standard appropriées telles qu'une hémostase chirurgicale (si indiquée) et un remplacement du volume sanguin doivent être instaurées.

Lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant de dabigatran est requise, l'agent de réversion spécifique (Praxbind, idarucizumab) est disponible.

En outre, l'administration de plasma frais congelé est à envisager. Des concentrés de facteurs de coagulation (activés ou non activés) peuvent être pris en compte.

Le bénéfice n'a pas été prouvé en conditions cliniques. L'efficacité des concentrés de facteur de coagulation VII n'a pas été prouvée. En cas de thrombopénie ou après utilisation d'antiplaquettaire d'efficacité prolongée, l'administration de concentrés plaquettaires doit aussi être envisagée. Le médecin jugera du traitement symptomatique nécessaire.

Le dabigatran est dialysable, ce qui entraîne l'excration d'environ 60% du principe actif sur 2 à 3 heures, mais les expériences cliniques avec la dialyse sont cependant limitées dans cette situation.

Carte patient et conseil aux patients

Une carte patient est à disposition des patients et peut être demandée à l'adresse info@spirig-healthcare.ch. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours avoir leur carte patient sur eux et la présenter au professionnel de santé avant chaque traitement. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de saignements et des circonstances nécessitant une consultation médicale.

Annonce d'effets secondaires

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System).

L'annonce peut aussi être envoyée directement à Spirig HealthCare SA :
Spirig HealthCare SA, Pharmacovigilance, Industriestrasse 30, 4622 Egerkingen
Téléfon: +41 62 388 85 88, Fax: +41 62 388 85 85
pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch

Références

1. Information professionnelle de Dabigatran Spirig HC®, www.swissmedicinfo.ch
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 KH 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 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.coachrom.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://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>