

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament PRADAXA® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation de risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament PRADAXA®. (RMA version modifiée : 06/2018)



PRADAXA® (dabigatran etexilate) 75 mg et 110 mg gélules

GUIDE DE PRESCRIPTION

DANS L'INDICATION :

PRÉVENTION PRIMAIRE DES ÉVÉNEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES VEINEUX (ETEVE) CHEZ LES PATIENTS ADULTES AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE CHIRURGIE PROGRAMMÉE POUR PROTHÈSE TOTALE DE HANCHE OU DE GENOU

Les recommandations faites dans ce guide pour le prescripteur s'appliquent uniquement à l'utilisation du PRADAXA® dans l'indication :

- prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux avec une administration en 1 prise par jour.

Les schémas posologiques et l'interprétation des tests de coagulation sont différents dans les 3 indications.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP¹ avant de prescrire et/ou d'utiliser PRADAXA®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « Notices et RCP des médicaments ».

BUT DE CE MATÉRIEL (RMA OU RISK MINIMISATION ACTIVITIES)

Cette information fait partie du plan de gestion des risques en Belgique et au Luxembourg, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé (et des patients). Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but une utilisation sûre et efficace de PRADAXA® et doivent comporter les parties importantes suivantes :

- Information sur les médicaments contre-indiqués ou nécessitant des précautions d'emploi en raison d'un risque accru de saignement et/ou d'une augmentation de l'exposition au dabigatran
- Contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant
- Recommandations pour la diminution des doses chez les populations à risque
- Recommandations pour l'estimation de la fonction rénale
- Modalités d'utilisation de PRADAXA®
- Description des populations potentiellement à risque hémorragique accru
- Utilisation des tests de la coagulation et leur interprétation
- Prise en charge des surdosages
- Tous les patients doivent recevoir une Carte de Surveillance du Patient et être avertis:
 - o des signes et symptômes de saignements et du moment auquel consulter un professionnel de santé
 - o de l'importance de l'observance au traitement
 - o de la nécessité de garder avec soi en permanence la Carte de Surveillance du Patient
 - o de la nécessité d'informer les professionnels de santé sur les médicaments qu'ils prennent
 - o de la nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par PRADAXA® avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.

Le matériel d'éducation à destination des médecins doit contenir :

- Le guide de prescription
- Un exemple de la Carte de Surveillance du Patient.

Chaque boîte de médicament contient une carte de surveillance du patient.

CONTENU

Ce guide donne des recommandations pour l'utilisation de PRADAXA® afin de minimiser le risque de saignement :

- But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities)
- Contenu
- Indication
- Contre-indications
- Posologie
- Evaluation de la fonction rénale chez tous les patients
- Changement de traitement
- Mode d'administration
- Populations particulières potentiellement à risque hémorragique accru
- Prise en charge périopératoire
- Tests de la coagulation et leur interprétation
- Surdosage
- Prise en charge des complications hémorragiques
- Notification de tout effet indésirable de PRADAXA®
- Carte de surveillance du patient et conseil

INDICATION

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

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min)
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à :
 - une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente,
 - la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement,
 - une lésion cérébrale ou rachidienne récente,
 - une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente,
 - une hémorragie intracrânienne récente,
 - des varices œsophagiennes connues ou suspectées,
 - des malformations artérioveineuses,
 - un anévrysme 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, dalteparine, 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 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 les inhibiteurs puissants de la P-gp suivants : le **kétoconazole** administré par voie systémique, la **ciclosporine**, l'**itraconazole** et la **dronédarone**
- Porteur de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant

POSOLOGIE¹

| | Instauration du traitement le jour de l'intervention, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale | Dose d'entretien dès le lendemain de l'intervention chirurgicale | Durée de la dose d'entretien |
|--|--|--|--|
| Patients ayant eu une chirurgie programmée pour prothèse de genou | une seule gélule de PRADAXA® 110 mg | PRADAXA® 220 mg en 2 gélules de 110 mg 1 fois par jour | 10 jours |
| Patients ayant eu une chirurgie programmée pour prothèse de hanche | | | de 28 à 35 jours |



Si l'hémostase n'est pas contrôlée dans la phase postopératoire, le traitement doit être instauré plus tard. Lorsque le traitement ne débute pas le jour de l'intervention, le traitement par PRADAXA® commencera par la prise de 2 gélules **de 110 mg** 1 fois par jour.

RÉDUCTION POSOLOGIQUE

| | Instauration du traitement le jour de l'intervention, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale | Dose d'entretien dès le lendemain de l'intervention chirurgicale | Durée de la dose d'entretien |
|--|--|--|---|
| Patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-50 ml/min) | une seule gélule de PRADAXA® 75 mg | PRADAXA® 150 mg en 2 gélules de 75 mg 1 fois par jour | 10 jours (genou) ou de 28 à 35 jours (hanche) |
| Patients traités de façon concomitante avec vérapamil, amiodarone ou quinidine | | | |
| Patients âgés de 75 ans ou plus | | | |

Une réduction de la dose journalière à 1 gélule de 75 mg 1 fois par jour doit être envisagée pour les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante par PRADAXA® et par un médicament à base de vérapamil.

ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE CHEZ TOUS LES PATIENTS

- La fonction rénale doit être évaluée avant d'initier un traitement par PRADAXA® en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) selon la méthode de Cockcroft-Gault* afin d'exclure les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération ou détérioration de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments)

* **Formule de Cockcroft-Gault:**

Si la créatininémie est exprimée en mg/dL

$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatininémie [mg/dL]}}$$

Si la créatininémie est exprimée en µmol/L :

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie [µmol/L]}}$$

CHANGEMENT DE TRAITEMENT

Passage de PRADAXA® à un anticoagulant par voie parentérale :

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

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à PRADAXA® :

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

MODE D'ADMINISTRATION

PRADAXA® doit être administré par voie orale.

Les gélules de PRADAXA® peuvent être prises avec ou sans aliment. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac.



Les patients doivent avoir pour instruction de **ne pas écraser, ni mâcher, ni ouvrir les gélules pour en extraire les granules car cela pourrait augmenter le risque de saignement.**

POPULATIONS PARTICULIÈRES POTENTIELLEMENT À RISQUE HÉMORRAGIQUE ACCRU



Les patients présentant un risque hémorragique accru (voir le Tableau 1) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et symptômes de saignement ou d'anémie, surtout si les facteurs de risques sont combinés. 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 (cfr. section sur les tests de coagulation et leur interprétation). En cas d'hémorragie sévère, le traitement doit être arrêté.

Dans les situations de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés, lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, l'agent de réversion spécifique (PRAXBIND®, idarucizumab) est disponible ⁹.

Tableau 1 : Facteurs pouvant majorer le risque hémorragique*.

| | |
|---|--|
| Facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques | Age ≥ 75 ans |
| Facteurs augmentant les taux plasmatiques de dabigatran | <p>Majeur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ; ClCr 30-50 ml/min) • Traitement concomitant avec un inhibiteur puissant de la P-gp (P-glycoprotéine) : kétoconazole par voie systémique, itraconazole, ciclosporine et dronédarone • Traitement concomitant avec un inhibiteur faible à modéré de la P-gp (P-glycoprotéine) : p.ex vérapamil, amiodarone, quinidine, ticagrelor, ... <p>Mineur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faible poids (< 50 kg) |
| Interactions pharmacodynamiques | <ul style="list-style-type: none"> • acide acétylsalicylique et autres antiagrégants plaquettaires tels que le clopidogrel • AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) • ISRS ou IRSNA (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) • Autres traitements 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 • Œsophagite, gastrite ou reflux gastro-œsophagien • Biopsie récente ou traumatisme majeur • Endocardite bactérienne |

*Pour les populations particulières nécessitant une dose réduite, voir la section « Posologie ».

PRISE EN CHARGE PÉRIOPÉRATOIRE

Interventions chirurgicales et procédures invasives

Les patients qui prennent PRADAXA® et qui doivent 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 de PRADAXA® chez les patients présentant une insuffisance rénale peut être allongée. Ceci doit être pris en compte avant toute intervention.

Urgence chirurgicale ou procédures urgentes

PRADAXA® doit être provisoirement arrêté. L'agent de réversion spécifique de PRADAXA® (PRAXBIND®, idarucizumab) est disponible lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise⁹.

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

Chirurgie/interventions en urgence différée

PRADAXA® 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 PRADAXA® 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 PRADAXA® 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé.

Pour les règles d'interruption, voir le Tableau 2.

Tableau 2 : Règles d'interruption avant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive.

| Fonction rénale (ClCr en ml/min) | Demi-vie estimée (heures) | Arrêt du PRADAXA® avant une chirurgie programmée | |
|----------------------------------|---------------------------|--|---------------------------------|
| | | Risque élevé d'hémorragie ou chirurgie majeure | Risque standard |
| ≥ 80 | ~13 | 2 jours avant | 24 heures avant |
| ≥ 50 - < 80 | ~15 | 2 - 3 jours avant | 1 - 2 jours avant |
| ≥ 30 - < 50 | ~18 | 4 jours avant | 2 - 3 jours avant (> 48 heures) |

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 périduraux. 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 LA COAGULATION ET LEUR INTERPRÉTATION

Le traitement par PRADAXA® ne nécessite pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine^{3,4}. Il peut être souhaitable d'évaluer le niveau d'anticoagulation en cas de suspicion de surdosage, lorsque le patient se présente dans un service d'urgences ou avant une intervention chirurgicale.

- **International Normalized Ratio (INR)**

La mesure de l'INR est peu fiable chez les patients traités par PRADAXA® et ne doit pas être pratiquée.

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

Le TCA permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation mais n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant.

- **temps de thrombine dilué (dTT), temps de thrombine (TT), temps d'écarine (ECT)**

Il existe une corrélation étroite entre les taux plasmatiques de PRADAXA® et le degré de l'action anticoagulante^{1,2}. Pour la mesure quantitative des concentrations plasmatiques de dabigatran, plusieurs tests calibrés de dabigatran basés sur le temps de thrombine dilué (dTT) ont été développés⁵⁻⁸. Un taux plasmatique de **> 67 ng/ml pour la concentration plasmatique du dabigatran avant la prochaine prise du médicament** peut être associée à un risque hémorragique accru¹. Une mesure normale du dTT indique l'absence d'effet anticoagulant cliniquement pertinent du PRADAXA®. Le temps de thrombine et le temps d'écarine peuvent fournir des informations utiles, mais ces tests ne sont pas standardisés.

Tableau 3 : Valeurs seuil, à l'état résiduel (c'est-à-dire avant la prochaine prise du médicament), des tests de la coagulation 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) | Indication : prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux |
|--|--|
| 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 mesuré chez les patients traités par le PRADAXA® à la dose de 220 mg une fois par jour pour la prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux (ETEVE) après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Moment du prélèvement: les paramètres de la coagulation dépendent du moment auquel l'échantillon de sang a été prélevé et du moment 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 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 le niveau d'anticoagulation. Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par PRADAXA®.

Le PRADAXA® 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 de PRADAXA® peut mener à une hémorragie. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être **arrêté** et l'origine du saignement recherchée (cfr. section « Prise en charge des complications hémorragiques »).

Des mesures de soutien générales telles que l'administration de charbon actif par voie orale peuvent être envisagées pour réduire l'absorption du dabigatran.

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

Dans les situations de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés, ou dans les situations d'urgence chirurgicale ou de procédures urgentes, lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, l'agent de reversion spécifique (PRAXBIND®, idarucizumab) est disponible.

En fonction de la situation clinique, un traitement symptomatique approprié doit être entrepris, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement du volume sanguin. On peut envisager d'utiliser du sang total frais, du plasma frais congelé et/ou des 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 être pris en compte. Cependant, les données cliniques sont très limitées.

NOTIFICATION DE TOUT EFFET INDÉSIRABLE DE PRADAXA®

En Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation du PRADAXA® à la division Vigilance de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps). La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance - Eurostation II - Place Victor Horta 40/40 - 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à l'adresse adversedrugreactions@afmps.be.

Au Luxembourg :

Les professionnels de la santé sont tenus de déclarer tout événement indésirable suspecté d'être associé à l'utilisation de PRADAXA® conformément aux exigences nationales en matière de notification.

Les effets indésirables sont à notifier au :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034, F-54035 Nancy cedex, Fax : +33 3 83 32 33 44, E-mail : crpv@chu-nancy.fr.

ou/et à :

Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi, Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Fax : +352 2479 5615, Tél : +352 247885593.

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT ET CONSEIL

Une CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT PRADAXA® est fournie au patient dans chaque boîte de médicament PRADAXA®. Veuillez à informer votre patient sur les points suivants :

- Nécessité de toujours porter la carte patient sur soi.
- Nécessité de présenter la carte patient lorsque le patient consulte un professionnel de la santé.
- Importance de l'adhérence au traitement.
- Signes et symptômes d'hémorragies et circonstances exigeant la consultation d'un médecin.

Des exemplaires supplémentaires de la CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT peuvent être commandés:

- par téléphone (SCS Boehringer Ingelheim Comm.V) : +32 (0)2 773 33 33
- par e-mail : medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com

Vous, en tant que médecin traitant, êtes responsable de remplir correctement et entièrement cette carte et de l'expliquer à chaque patient !

Références

1. RCP PRADAXA® 110 mg et 75 mg.
2. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116–1127.
3. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527–537.
4. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292–303.
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Nodia, Boomse Steenweg 690, B-2610 Antwerpen, Belgique, Tél: +32 (0) 3 830 46 44, Fax: +32 (0) 3 827 18 44 ; 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, Erlangen, Germany)
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015 ; 373 : 511-20

Pour de plus amples informations:

Département Affaires Médicales Boehringer Ingelheim Belux :
medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com

Mise à jour des informations : 07/06/2018



PRADAXA® est une marque déposée de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH et Co. KG et est soumise à licence.

Version interne : BE/GEN-181080 09/2018 - RMA Version modifiée : 06/2018

Editeur responsable : SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles, Belgique