

DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM.

## GUIDE DE PRESCRIPTION DE PRADAXA® (dabigatran) dans les indications :

- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge  $\geq$  75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA  $\geq$  II) ; diabète ; hypertension artérielle**
- **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte**

**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 PRADAXA®.*

**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 PRADAXA® 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 PRADAXA®. 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 : <http://ansm.sante.fr>**

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

## TABLE DES MATIÈRES

INDICATIONS .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
POSOLOGIE .....	5
POPULATIONS PARTICULIÈRES DE PATIENTS PRÉSENTANT POTENTIELLEMENT UN RISQUE HÉMORRAGIQUE ACCRU ET POUVANT NÉCESSITER UNE DOSE QUOTIDIENNE RÉDUITE .....	12
GESTION PÉRI-OPÉATOIRE .....	14
TESTS DE LA COAGULATION ET LEURS INTERPRÉTATIONS .....	16
PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES .....	18

## INDICATIONS

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que :
  - antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ;
  - âge  $\geq$  75 ans ;
  - insuffisance cardiaque (classe NYHA  $\geq$  II) ;
  - diabète ;
  - hypertension artérielle.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte.

### ATTENTION :

- Les recommandations données dans ce guide de prescription ne concernent que l'utilisation de PRADAXA® dans **la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients avec facteur(s) de risque présentant une fibrillation atriale non valvulaire** et dans **le traitement et la prévention de la récurrence des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires chez l'adulte**.
- **Les schémas posologiques et l'interprétation des tests de coagulation sont différents en fonction des indications : un autre guide est à votre disposition** concernant l'indication de PRADAXA® dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux 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 :
  - 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,
  - 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, 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 glécaprèvir/pibrentasvir.
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

 **POSOLOGIE**

<b>Recommandation posologique</b>	
<b>Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque</b>	300 mg de PRADAXA®, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour
<b>Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)</b>	300 mg de PRADAXA®, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours

## RÉDUCTION POSOLOGIQUE



### Recommandation posologique

#### Réduction posologique recommandée

Patients âgés de 80 ans ou plus

Patients traités de façon concomitante par du vérapamil

220 mg de PRADAXA®,  
soit 1 gélule de 110 mg  
deux fois par jour

#### Réduction posologique à envisager

Patients âgés de 75 à 80 ans

Patients présentant une insuffisance rénale modérée  
(CICr 30-50 mL/min)

Patients présentant une gastrite, une œsophagite  
ou un reflux gastro-œsophagien

Autres patients présentant un risque augmenté de  
saignement

La dose quotidienne de PRADAXA®  
de 300 mg ou 220 mg  
doit être choisie  
d'après l'évaluation individuelle  
du risque thromboembolique  
et du risque de saignement

## 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 PRADAXA®, 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 être également 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).

### EXIGENCES SUPPLÉMENTAIRES CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE INSUFFISANCE RÉNALE LÉGÈRE À MODÉRÉE ET CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS DE PLUS DE 75 ANS

- La fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par PRADAXA® au minimum une fois par an et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments par exemple).

**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

## DURÉE D'UTILISATION

Indication	Durée d'utilisation
Prévention des AVC/ES liés à la FA	Le traitement doit être poursuivi sur le long terme
TVP/EP	La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation approfondie des bénéfices du traitement par rapport au risque de saignement. Une courte durée de traitement (au moins 3 mois) doit être basée sur les facteurs de risque transitoire (par exemple, chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être basées sur les facteurs de risque permanents ou la présence de formes idiopathiques de TVP ou d'EP

## ARRÊT DE PRADAXA®

- Le traitement par PRADAXA® 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 PRADAXA®, 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 PRADAXA® 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.

 **RELAIS****○ Passage de PRADAXA® à un anticoagulant par voie parentérale**

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



Dernière dose de Pradaxa®



Attendre 12 heures



Administer l'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)..



Arrêter l'anticoagulant  
par voie parentérale



Administer 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

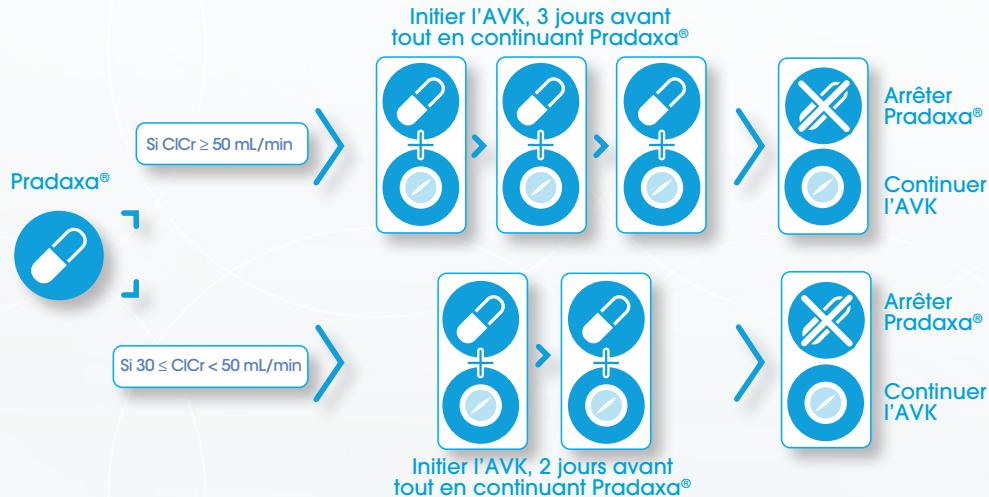


Ne pas administrer  
l'anticoagulant par voie  
parentérale

## Passage de PRADAXA® aux antagonistes de la vitamine K (AVK)

L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la ClCr, comme suit :

- $ClCr \geq 50$  mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt de PRADAXA®
- $30 \leq ClCr < 50$  mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt de PRADAXA®.



PRADAXA® pouvant augmenter l'International Normalized Ratio (INR), l'INR reflètera davantage l'effet des AVK lorsque PRADAXA® aura été interrompu pendant au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence.

## Passage des AVK à PRADAXA®

Les AVK doivent être arrêtés.

PRADAXA® peut être administré dès que l'INR est  $< 2,0$ .



AVK



Arrêter l'AVK



Administer Pradaxa®

Dès que  
l'INR  $< 2,0$



## CARDIOVERSION

- Les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique peuvent rester sous PRADAXA® lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion.

## ABLATION PAR CATHÉTER DE LA FIBRILLATION ATRIALE

- Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par PRADAXA® 150 mg 2 fois/jour pour réaliser une ablation par cathéter mais aucune donnée n'est disponible concernant le traitement par PRADAXA® 110 mg 2 fois/jour.

## INTERVENTION CORONARIENNE PERCUTANEE (ICP) AVEC POSE DE STENT

- Les patients atteints de FANV qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent peuvent être traités par PRADAXA® en association avec des antiagrégants plaquettaires lorsque l'hémostase est atteinte.



## MODE D'ADMINISTRATION

**PRADAXA® 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. PRADAXA® doit être prescrit uniquement si le bénéfice est supérieur au risque de saignement.
- PRADAXA® 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-après).

- Au cours du traitement avec PRADAXA<sup>®</sup>, un saignement peut se produire à n'importe quel endroit et notamment au niveau gastro-intestinal.
- Une chute inexplicable 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 PRADAXA<sup>®</sup> 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 inexplicable du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou une baisse de la pression artérielle doivent faire rechercher l'origine du saignement.
- Vous pourrez envisager une adaptation de la dose après évaluation du bénéfice et du risque potentiel chez chaque patient individuellement. Un test de coagulation (voir la rubrique Tests de la coagulation et leurs interprétations) peut vous aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran.
- En cas d'exposition excessive au dabigatran chez des patients à risque hémorragique élevé, une dose réduite de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, est recommandée. 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	<p><b>Majeur</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale modérée (CICr 30-50 mL/min)<sup>†</sup></li> <li>• Inhibiteurs puissants de la P-gp<sup>†</sup> (voir rubrique « Contre-indications »)</li> <li>• Traitement concomitant avec un inhibiteur faible à modéré de la P-gp (par exemple, amiodarone, vérapamil, quinidine et ticagrelor)</li> </ul> <p><b>Mineur</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible poids (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Interactions pharmacodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide acétylsalicylique et autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que le clopidogrel</li> <li>• AINS</li> <li>• ISRS ou IRSNA<sup>†</sup></li> <li>• Autres médicaments susceptibles d'altérer l'hémostase</li> </ul>
Pathologies / interventions associées à des risques hémorragiques particuliers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles congénitaux ou acquis de la coagulation</li> <li>• Thrombocytopénie ou anomalies fonctionnelles des plaquettes</li> <li>• Biopsie récente, traumatisme majeur</li> <li>• Endocardite bactérienne</li> <li>• Oesophagite, gastrite ou reflux gastro œsophagien</li> </ul>

\* Pour les populations spécifiques nécessitant une dose réduite, voir la rubrique « Posologie ».

<sup>†</sup> **CICr** : 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 PRADAXA® 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 PRADAXA® 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**

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 requise.

Cette réversion expose les patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Le traitement par PRADAXA® 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**

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.

**Tableau 2 : Règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale**

Fonction rénale (ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	PRADAXA® 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 PRADAXA® 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 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 LEURS INTERPRÉTATIONS

- Le traitement par PRADAXA® ne nécessite pas de surveillance de la coagulation en routine. Il est toutefois nécessaire d'évaluer le niveau d'anticoagulation du patient traité par PRADAXA®, 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 PRADAXA® et ne doit pas être pratiquée.<sup>4</sup>

### 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<sup>1,2</sup>. Pour la mesure quantitative des concentrations plasmatiques de dabigatran, plusieurs tests calibrés pour le dabigatran basés sur le TT dilué ont été développés<sup>5-8</sup>. Une mesure du TT dilué **> 200 ng/mL pour la concentration plasmatique du dabigatran avant la prochaine prise du médicament** peut être associée à un risque hémorragique accru<sup>1</sup>. 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<sup>2,3</sup>.

Test (valeur à l'état résiduel)	
TT dilué (ng/mL)	> 200
ECT (x-fois la limite supérieure de la normale)	> 3
TCA (x- fois la limite supérieure de la normale)	> 2
INR	Ne doit pas être pratiqué

**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 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<sup>1,2</sup>

- 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 PRADAXA®.
- 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 PRADAXA® 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.

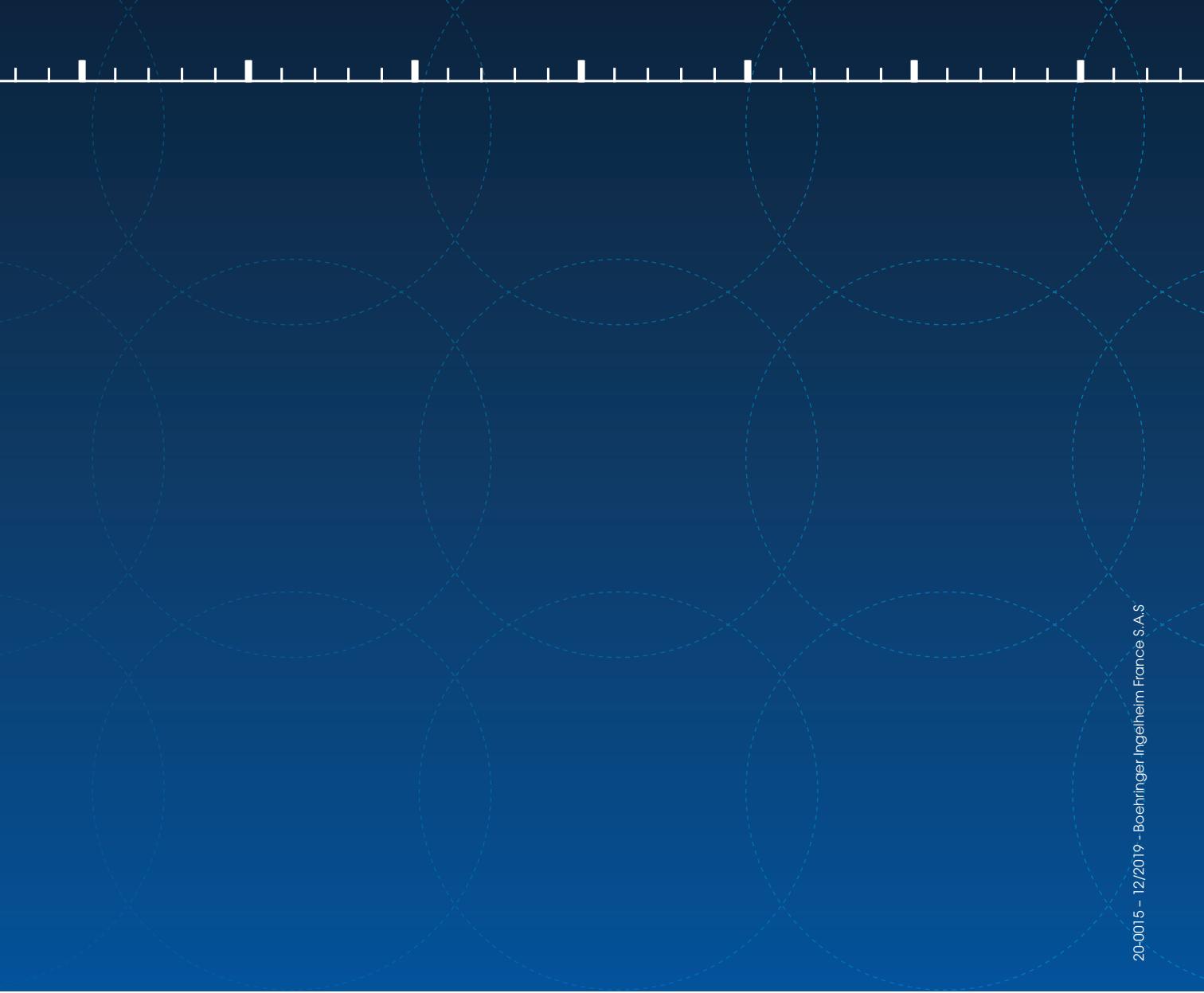


## PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES<sup>1,2,9</sup>

- Dans les situations où une réversion rapide de l'effet anticoagulant de PRADAXA® 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 PRADAXA®.
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).  
[www.instrumentationlaboratory.com](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.



20-0015 - 12/2019 - Boehringer Ingelheim France S.A.S