

Ce guide d'usage optimal est présenté à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du praticien. Il a été réalisé en collaboration avec un comité d'experts du réseau et les recommandations émises sont soutenues par l'INESSS. De l'information plus à jour pourrait se trouver sur le site Web de l'INESSS à [inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca).

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT ET INDICATION

Le dabigatran est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine, enzyme finale participant à la cascade de coagulation. Il est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie.

**La warfarine demeure le médicament de choix étant donné son efficacité et sa sécurité à long terme ainsi que son rapport coût-efficacité favorable.**

## CRITÈRES DE REMBOURSEMENT PAR LA RAMQ

Le dabigatran est remboursé, depuis avril 2011, à titre de médicament d'exception :

- ▶ chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie :
  - chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ne se trouve pas dans l'écart thérapeutique visé ;  
ou
  - pour qui le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible.

**Un patient qui n'est pas un bon candidat à l'anticoagulation ne doit pas recevoir le dabigatran.**

## POPULATIONS CHEZ QUI LE DABIGATRAN NE DEVRAIT PAS ÊTRE UTILISÉ

- ▶ Personnes avec antécédent :
  - de valvulopathie (prothèse valvulaire ou maladie valvulaire hémodynamiquement significative)
  - de mauvaise adhésion au traitement (ou à risque de l'être)
  - d'AVC grave ou handicapant dans les 6 derniers mois ou d'AVC récent dans les 14 derniers jours
- ▶ Personnes présentant une des conditions suivantes :
  - insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [Clcr] inférieure à 30 ml/min) ou insuffisance rénale aiguë
  - maladie hépatique active ou élévation des enzymes hépatiques 2 fois la limite supérieure de la normale
  - risque de saignement augmenté
  - hypersensibilité connue au dabigatran ou à l'une de ses composantes
- ▶ Enfant de moins de 18 ans
- ▶ Femmes enceintes ou qui allaitent

**Chez les patients sous warfarine, dont le ratio international normalisé (RIN) est dans l'écart thérapeutique plus de 67 % du temps, le transfert au dabigatran n'est pas justifié.**

## DABIGATRAN COMPARATIVEMENT À LA WARFARINE

## AVANTAGES

## DÉSAVANTAGES

## Prévention des AVC et embolies systémiques

- Procure, à la dose de 150 mg, une réduction du risque absolu d'AVC ou d'embolie systémique de 0,6% par année comparativement à la warfarine (NNT\* = 167). La signification clinique de cette supériorité est cependant discutable.
- Données cliniques provenant d'une seule étude sur 2 ans
- Absence de données chez diverses populations, dont celle avec une Clcr inférieure à 30 ml/min et celle présentant une maladie hépatique

## Saignements et effets indésirables

- Moins de saignements intracrâniens: 0,3% par année de traitement avec le 150 mg contre 0,74% (NNH<sup>†</sup> = 227)
- Plus de saignements gastro-intestinaux: 1,51% par année avec le 150 mg contre 1,02% (NNH<sup>†</sup> = 204)
- Dyspepsie plus fréquente: 11,3% avec le 150 mg contre 5,8% (NNH<sup>†</sup> = 18)
- Profil d'innocuité à long terme mal connu
- **Pas d'antidote spécifique**

## Pharmacocinétique

- Posologie fixe
- Effet anticoagulant rapide en 1 h à 3 h
- Courte demi-vie (T<sub>1/2</sub>): effet anticoagulant disparaît plus rapidement à l'arrêt
- Prise biquotidienne
- Courte T<sub>1/2</sub>: un oubli de dose entraîne une perte d'efficacité rapide
- Peu de données chez les personnes de moins de 50 kg et celles de plus de 100 kg

## Surveillance clinique

- Suivi du RIN non requis
- Suivi accru de la fonction rénale chez les populations plus à risque
- Pas de test de laboratoire standardisé actuellement pour quantifier l'activité anticoagulante
- Abandons de traitement plus fréquents: 16% avec le 150 mg contre 10% à 1 an (NNH<sup>†</sup> = 16) et 21% contre 17% à 2 ans (NNH<sup>†</sup> = 25)
- Adhésion au traitement plus difficile

## Interactions médicamenteuses ou alimentaires

- Pas un substrat des cytochromes P450
- Aucune interaction avec les aliments contenant de la vitamine K
- Données cliniques accessibles limitées
- Répercussions cliniques mal connues

## Stabilité, conservation et mode d'administration

- Sensible à l'humidité: garder dans l'emballage d'origine
- Aucune donnée en pilulier
- **De grosse taille, la capsule doit être avalée entière: risque d'une exposition augmentée de 75% si la capsule est ouverte, brisée ou mâchée**
- Usage impossible par tube nasogastrique ou levine

## Coût du traitement

- Coût mensuel plus élevé: 96,00 \$<sup>‡</sup> comparativement à 34,80 \$<sup>§</sup> (y inclus les coûts de mesure du RIN) en moyenne

Source: Adapté de Dumont et Bunka, 2010

\* Nombre de patients à traiter pendant une période donnée pour éviter un événement supplémentaire comparativement à un autre traitement

† Nombre de patients à traiter pendant une période donnée pour observer un effet indésirable additionnel comparativement à un autre traitement

‡ Coût mensuel du médicament excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

§ Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, 2011

## INITIATION ET POSOLOGIE DU DABIGATRAN

Évaluation préalable: adhésion, interactions potentiellement néfastes, fonctions hépatique et rénale ainsi que formule sanguine complète (FSC)

**La dose de dabigatran de 150 mg administrée deux fois par jour est à privilégier. À cette dose, il prévient davantage l'AVC et l'embolie systémique que la warfarine et que le dabigatran 110 mg.**

## POPULATIONS PARTICULIÈRES

### Insuffisance rénale

Le dabigatran est contre-indiqué en présence d'une Clcr inférieure à 30 ml/min.

### Poids corporel

Le dabigatran devrait être utilisé avec prudence chez les patients de poids corporel inférieur à 50 kg, de même que chez les plus de 100 kg, en raison du peu de données accessibles.

### Personnes âgées

La clientèle âgée présente plusieurs caractéristiques qui rendent l'usage du dabigatran **hasardeux**: insuffisance rénale, polymédication, usage de pilulier, dysphagie, troubles cognitifs, petit poids et dénutrition. De plus, cette population est sous-représentée dans les essais cliniques. C'est pourquoi l'utilisation du dabigatran ne devrait se faire qu'après une évaluation complète des bénéfices et des risques. Il est aussi possible d'envisager chez les personnes de 80 ans ou plus le dabigatran 110 mg si la warfarine ne peut être utilisée. L'administration du dabigatran requiert une surveillance accrue de la fonction rénale et de l'observance au traitement.

**Chez les personnes de 80 ans ou plus, la warfarine demeure le médicament de premier choix.**

## SUIVI DE LABORATOIRE À EFFECTUER

**Aucun test de routine ne permet de suivre quantitativement l'anticoagulation par le dabigatran.**

**Cela implique des difficultés lors de situations urgentes, notamment en présence de saignement.**

Une surveillance étroite de la fonction rénale est requise étant donné son effet sur l'excrétion du dabigatran. Il est recommandé de **calculer la Clcr au moins 2 fois par année et au besoin** selon la modification du profil médicamenteux (ex.: AINS, IECA) ou de la condition médicale (ex.: déshydratation, saignement).

## INTERRUPTION DU DABIGATRAN DANS UN CONTEXTE ÉLECTIF

### 1- Déterminer le risque de saignement associé à l'intervention

INTERVENTIONS À RISQUE STANDARD D'HÉMORRAGIE	INTERVENTIONS À RISQUE ÉLEVÉ D'HÉMORRAGIE OU BIEN QUAND L'HÉMOSTASE COMPLÈTE PEUT ÊTRE REQUISE
<ul style="list-style-type: none"><li>• Coloscopie avec polypectomie</li><li>• Cholécystectomie laparoscopique</li><li>• Angiographie</li><li>• Chirurgie orthopédique majeure</li><li>• Installation de stimulateur cardiaque</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chirurgie cardiaque, abdominale, de la prostate/vessie, neurochirurgie, biopsie rénale ou chirurgie impliquant un organe critique</li><li>• Autres procédures telles qu'une anesthésie spinale (fonction hémostatique complète requise)</li></ul>

Les interventions dentaires sont de nature diverse et comportent un risque d'hémorragie qui varie selon l'intervention. Une communication avec le dentiste permettra de connaître le risque de saignement associé à la procédure envisagée.

La chirurgie de la cataracte pratiquée sous anesthésie topique sans bloc rétrobulbaire présente généralement un faible risque de saignement et ne nécessiterait pas l'arrêt de l'anticoagulation. Il en est de même pour certains actes de rhumatologie (ex.: ponctions/infiltrations articulaires de l'épaule et du genou) qui posent peu de difficultés, leur risque hémorragique étant faible et ses conséquences mineures.

### 2- Interrompre le dabigatran en prévision d'une intervention élective selon le risque d'hémorragie et l'état de la fonction rénale

FONCTION RÉNALE (Clcr, ml/min)	DÉLAI ENTRE L'INTERVENTION ET LA DERNIÈRE DOSE DE DABIGATRAN	
	Intervention à risque <b>standard</b> d'hémorragie	Intervention à risque <b>élevé</b> d'hémorragie
50 ou plus	24 h	2-4 jours
De 30 à 49	48 h	4 jours
Inférieure à 30	2-5 jours	Plus de 5 jours

\*Au moment opportun, ne reprendre le dabigatran que si la Clcr est de 30 ml/min ou plus.

### 3- Chez les patients à risque élevé d'hémorragie, estimer le degré d'anticoagulation

Tester le temps de céphaline activée (TCA)

TCA normal: absence d'effet anticoagulant cliniquement significatif; TCA élevé: selon l'analyse des risques et des bénéfices, l'intervention peut être retardée; TCA de 80 secondes ou plus: effet anticoagulant important et l'intervention devrait être reportée.

**Dans le cas d'une intervention urgente: Estimer la durée résiduelle d'exposition au dabigatran, obtenir l'heure de la dernière dose de dabigatran, calculer la Clcr et analyser les risques et les bénéfices de l'intervention notamment par l'interprétation de la valeur du TCA.**

## REPRISE DU DABIGATRAN

La reprise du dabigatran, en présence d'une Clcr de 30 ml/min ou plus, est fonction du risque de saignement en période post-opératoire. Lorsque le risque de saignement est faible, le dabigatran est repris généralement 24 h après la procédure. Lorsque ce risque est élevé, il est repris 48 h après la procédure.

## CONVERSION D'UN ANTICOAGULANT AU DABIGATRAN

MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION	PRÉCAUTIONS
Héparine non fractionnée en perfusion intraveineuse continue	Arrêter la perfusion d'héparine et commencer le dabigatran aussitôt.
Héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire par voie sous-cutanée	2 h avant la dernière dose prévue d'héparine, commencer le dabigatran et cesser alors l'héparine définitivement.
Antagoniste de la vitamine K (AVK) par voie orale	Cesser l'AVK et commencer le dabigatran lorsque le RIN est inférieur à 2,0.

## CONVERSION DU DABIGATRAN À UN ANTICOAGULANT PAR VOIE PARENTÉRALE

Clcr (ml/min)	PRÉCAUTIONS
30 ou plus	Commencer l'héparine 12 h après la dernière dose de dabigatran.
Inférieure à 30	Commencer l'héparine 24 h après la dernière dose de dabigatran. Au moment opportun, ne reprendre le dabigatran que si la Clcr est de 30 ml/min ou plus.

Selon la situation clinique, l'héparine peut être commencée plus rapidement notamment en présence d'embolie pulmonaire ou de syndrome coronarien aigu.

## CONVERSION DU DABIGATRAN À UN ANTAGONISTE DE LA VITAMINE K

Clcr (ml/min)	T <sub>1/2</sub> (HEURES)*	PRÉCAUTIONS
50 ou plus	80 ou plus	Commencer l'AVK 3 jours avant de cesser le dabigatran.
	De 50 à 79	
De 30 à 49	18 (13-23)	Commencer l'AVK 2 jours avant de cesser le dabigatran.
Inférieure à 30	27 (22-35)	Cesser le dabigatran, estimer sa T <sub>1/2</sub> et commencer l'AVK selon le jugement clinique. Le cas échéant, ne reprendre le dabigatran que si la Clcr est de 30 ml/min ou plus.

## PHARMACOSURVEILLANCE

### Adhésion au traitement

**Le suivi de l'adhésion au traitement est important. Les abandons sont plus fréquents avec le dabigatran, notamment à cause de la dyspepsie. De plus, le dabigatran doit être pris régulièrement 2 fois par jour, à un intervalle d'environ 12 h.**

### Effets indésirables

**Le dabigatran 150 mg entraîne un risque de saignement majeur dans la même proportion que la warfarine. Le saignement gastro-intestinal est plus fréquent chez les sujets sous dabigatran alors que le saignement intracrânien est moins fréquent.**

Seule la dose de 110 mg diminue l'incidence de saignement majeur de façon statistiquement significative par rapport à la warfarine. Par ailleurs, certains facteurs faisant augmenter le risque hémorragique devront être pris en compte.

Les troubles gastro-intestinaux causés par le dabigatran se retrouvent dans une proportion deux fois plus élevée que celle observée avec la warfarine. La prise de nourriture peut réduire les douleurs épigastriques.

### Conseils aux patients

- Aviser tout professionnel de la santé de la prise de dabigatran.
- Consulter un médecin en présence d'un saignement prolongé ou excessif, ou lors d'un surdosage accidentel, et ce, même en absence de symptôme.
- Consulter un pharmacien avant toute consommation de produit de santé naturel ou de médicament acquis avec ou sans ordonnance.
- Porter en tout temps un bracelet indiquant la prise de dabigatran.

**En cas d'oubli de dose**, prendre la dose omise jusqu'à 6 h avant l'administration de la prochaine dose prévue. Ne pas doubler la dose.

**Interactions médicamenteuses (médicaments avec ou sans ordonnance)**

**Il y a peu d'interactions documentées jusqu'à maintenant avec le dabigatran.  
La prudence s'impose lorsque le profil médicamenteux est modifié.**

MÉDICAMENT  
DABIGATRAN (PRADAX<sup>MC</sup>)

EFFET SUR LE DABIGATRAN	MÉCANISME	MÉDICAMENT	CONSTATS ET CONDUITE CONNUS À CE JOUR
Augmentation de la concentration sanguine de dabigatran	Inhibition de la glycoprotéine-P (gp-P)*	Kétoconazole	• Cette association est contre-indiquée.
		Clarithromycine	Peu de données cliniques et mécanisme d'interaction complexe : • Aucun ajustement de dose recommandé. • Envisager une autre antibiothérapie.
		Vérapamil	• Administrer le dabigatran 2 h avant le vérapamil.
		Amiodarone	L'exposition au dabigatran est augmentée de 60 %. L'effet sur le risque de saignement est mal connu : • Aucun ajustement de dose n'est clairement établi.
Diminution de la concentration sanguine de dabigatran	Mécanisme complexe (comprenant aussi la gp-P)	Atorvastatine	Peu de données cliniques; les concentrations de dabigatran ont diminué d'environ 20%. Pas de données sur les autres statines : • Aucun ajustement de dose recommandé.
	Induction de la gp-P†	Rifampicine	• Cette association devrait être évitée.
	Diminution de l'absorption par modification du pH	Antiacides‡ et antagonistes H <sub>2</sub>	• Administrer le dabigatran 2 h avant l'antiacide.
IPP		<b>Une exposition réduite au dabigatran de 11 % à 30 % a été rapportée :</b> • <b>Aucun ajustement de dose n'est recommandé.</b>	
Augmentation du risque de saignement	Interaction pharmacodynamique possible	Diclofénac et autres AINS	• Analyse des risques et bénéfices. • Éviter la combinaison si possible.
		ASA, Clopidogrel	• Éviter la combinaison si possible.

\* Autres inhibiteurs de la gp-P pouvant augmenter les concentrations sériques de dabigatran : dronédarone, tamoxifène, azithromycine, érythromycine, jus de pamplemousse, lovastatine, simvastatine, ritonavir, itraconazole, cyclosporine, tacrolimus, paroxétine et spironolactone. La prudence est de mise.

† Autres inducteurs de la gp-P pouvant diminuer les concentrations sériques de dabigatran : millepertuis, ténofovir, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et dexaméthasone. La prudence est de mise.

‡ Composés d'aluminium, bicarbonate de sodium, composés de calcium et/ou de magnésium, ou leur association

## SURDOSAGE

- Administrer du charbon activé si ingestion du dabigatran dans un intervalle de 2 h et si absence de contre-indication à son administration.
- Communiquer immédiatement avec le Centre antipoison du Québec au numéro 1 800 463-5060.
- Considérer la possibilité d'une ingestion de plusieurs produits.
- Considérer la possibilité que les capsules aient été ouvertes ou brisées et que l'exposition au dabigatran soit conséquemment accrue.

# GESTION CLINIQUE DES SAIGNEMENTS CHEZ UN PATIENT SOUS DABIGATRAN

Aucun produit ne renverse l'effet du dabigatran

## Tout type de saignement

- Heure de la dernière prise de dabigatran
- Épreuves de laboratoire :
  - Créatinine
  - FSC
  - TCA\*
  - Fibrinogène
- ▶ Suspendre 1 à 2 doses
- ▶ Contrôle local : compression mécanique

**Clcr** : Permet d'estimer la  $T_{1/2}$  du dabigatran donc la durée de son effet *in vivo*.

**FSC** : Permet de diagnostiquer une thrombocytopénie et d'obtenir une hémoglobine (Hb) de base.

**TCA\*** : Il est allongé sous dabigatran.

**Fibrinogène** : Le dosage permet d'éliminer une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD).

## Saignement modéré ou grave

Traitements de soutien :

- ▶ Intervention chirurgicale
- ▶ Support hémodynamique et réplétion volumique
- ▶ Administration de produits sanguins selon la condition
- ▶ Maintien de la diurèse pour favoriser l'élimination du dabigatran
- ▶ Administration de desmopressine si antiplaquettaire présent
- ▶ Cryoprécipité et/ou plaquettes si CIVD/fibrinogène de 1,5 g/l ou moins
- ▶ Hémodialyse à considérer

Reconsidérer l'indication d'anticoaguler

Plaquettes si thrombocytopénie  
Culots globulaires si Hb abaissée

## Saignement grave potentiellement mortel

Traitement de soutien :

- ▶ Hémodialyse à considérer (recommandation basée sur des médicaments analogues)

Les **plasmas frais congelés** et les **concentrés de complexes prothrombiniques** ne sont pas efficaces pour renverser l'effet du dabigatran. Ces derniers présentent également un risque thrombogène. La prudence est de mise.

Adapté de Thromb Haemost, 2010 University of Utah health care, thrombosis service

## TESTS DE LABORATOIRE

\* Le TCA est le test de suivi le plus utile en présence de dabigatran. Un résultat normal indique l'absence d'effet anticoagulant cliniquement significatif. Un résultat élevé indique la présence d'une anticoagulation significative sans qu'il soit possible de la quantifier.

Le temps de thrombine (TT) est très sensible à la présence du dabigatran : il peut demeurer élevé très longtemps malgré des concentrations sanguines faibles. Un TT normal exclut la présence de dabigatran dans le sang. Un résultat élevé indique la présence d'une anticoagulation significative sans qu'il soit possible de la quantifier.

Le RIN n'est pas sensible à l'effet du dabigatran : sa mesure n'est pas corrélée avec les concentrations plasmatiques.

Des tests de coagulation sensibles et spécifiques sont en cours d'évaluation.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES

Association des pharmaciens du Canada. <sup>®</sup>Pradax<sup>MC</sup> : e-CPS. Ottawa, ON : CPS; 2011.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51.

van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010;103(6):1116-27.

Toute reproduction totale ou partielle de ce document à des fins non commerciales est autorisée, à condition d'en mentionner la source.

Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux

Québec



MÉDICAMENT  
DABIGATRAN (PRADAX<sup>MC</sup>)

Consultez les mises à jour de ce guide à inesss.qc.ca.