

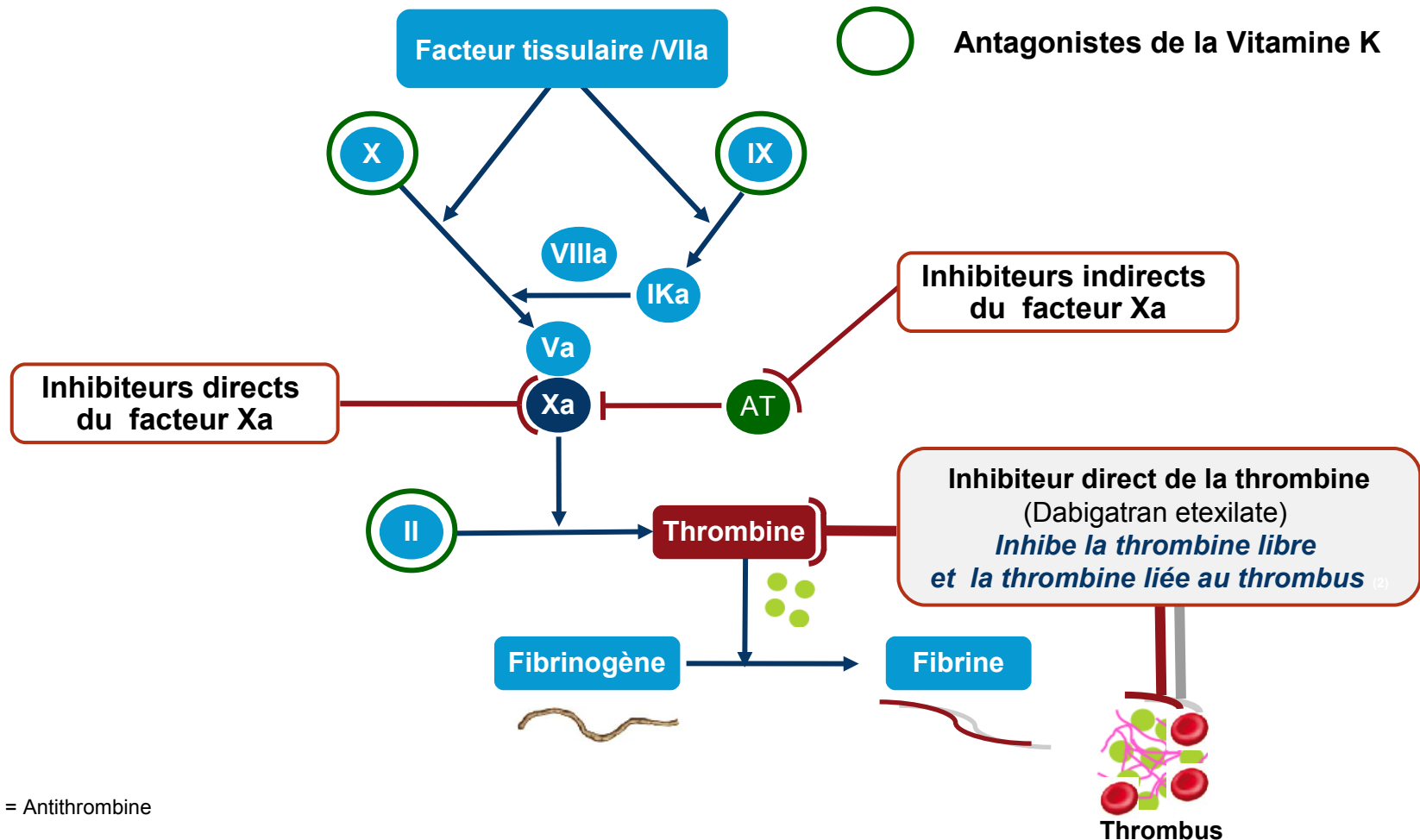
Les nouveaux anticoagulants

Dabigatran le plus avancé : Inhibiteur direct de la thrombine.
Rely 18000 patients. 2 prises 2 dosages. L'un plus efficace l'autre moins dangereux

Rivaroxaban : Inhibiteur Xa. Etude Rocket AF : 14000 patient non infériorité. Une prise

Apixaban : Inhibiteur Xa. Etude Aristole. 18000 patients. Supériorité. 2 prises

Cibles d'action des anticoagulants dans la cascade de la coagulation

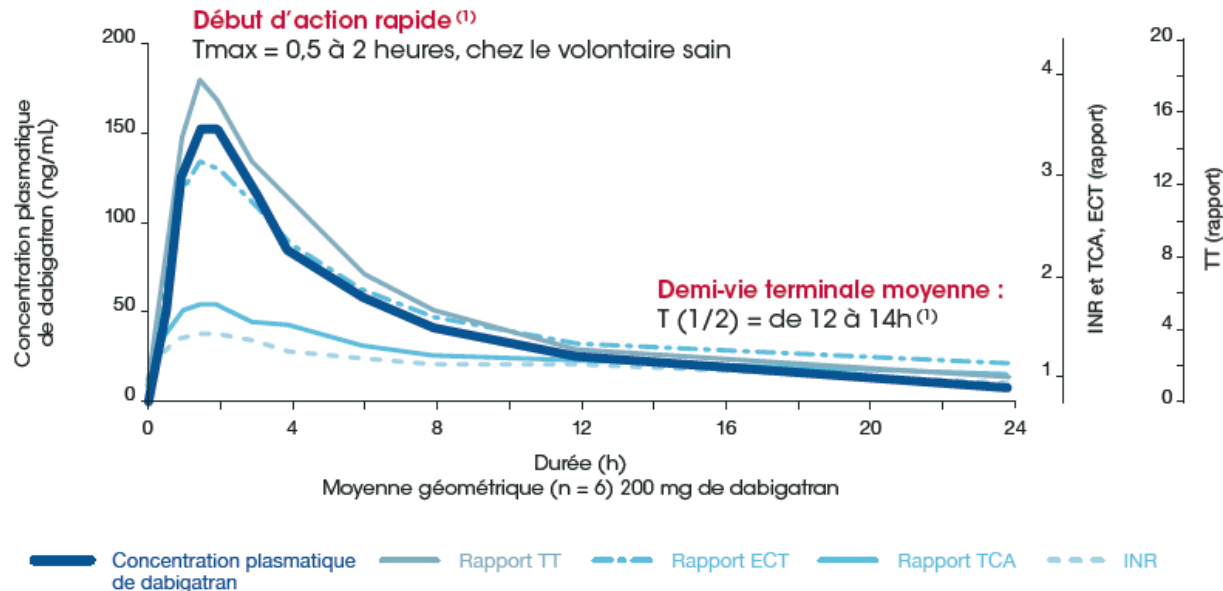


AT = Antithrombine

1. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. Eur Heart J 2008 ; 29 : 155-65.
2. Eikelboom J *et al.* The Evolving Role of Direct Thrombin Inhibitors in Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 70S-78S.

Absorption, métabolisation et élimination du dabigatran etexilate

• Une pharmacocinétique prévisible



Un effet anticoagulant continu en 2 prises par jour

Courbes issues de la référence 2. Moyennes géométriques de l'allongement du TCA, de l'INR, du TT, de l'ECT et des concentrations plasmatiques de dabigatran en fonction du temps, après administration d'une dose orale unique de 200 mg de dabigatran lors de l'étude de dose unique.

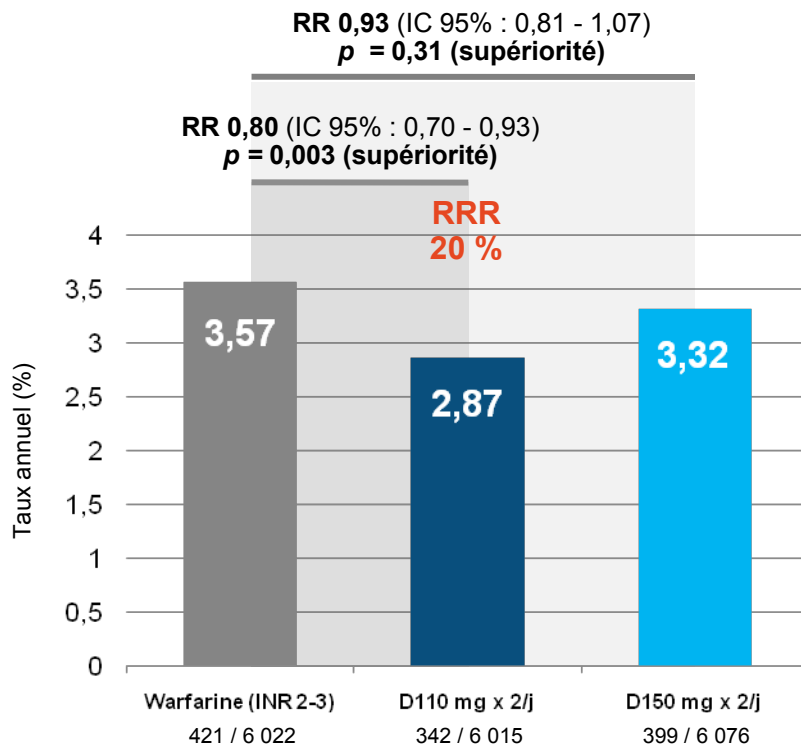
TT = Temps de Thrombine ; ECT = Temps de Coagulation par l'Ecarine ; TCA = Temps de Céphaline Activée ; INR = Ratio Normalisé International.

1. Résumé des Caractéristiques du produit Pradaxa
2. Stangier J *et al.* The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects.

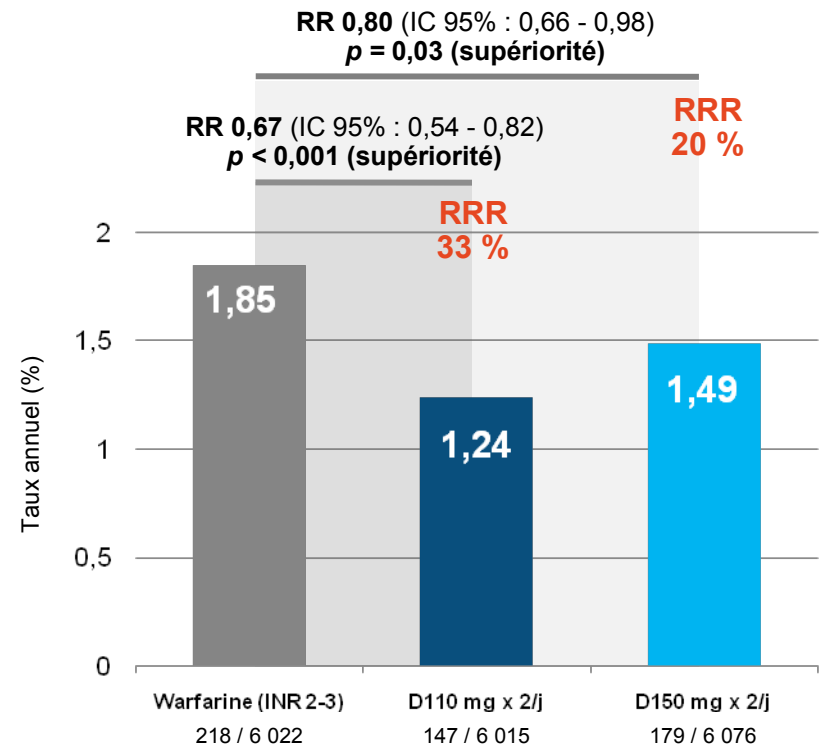
Br. J. Clin. Pharmacol. 2007 ; 64(3) : 292-303

Hémorragies majeures et hémorragies menaçant le pronostic vital

Hémorragies majeures (Critère principal de tolérance)



Hémorragies menaçant le pronostic vital (Composante du critère principal de tolérance)



RR = risque relatif ; RRR = réduction du risque relatif ; D = dabigatran.

Pour une information complète sur la tolérance, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa®.

Connolly SJ *et al.* Dabigatran versus warfarine in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1139-51.

Connolly SJ *et al.* New identified events in the RE-LY Trial. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1875-6. Supplementary appendix.

Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa .

Indication

- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes, présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :**
 - Antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
 - Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
 - Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA)
 - Âge ≥ 75 ans
 - Âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle

Contre-indications

- **Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients**
- **Insuffisance rénale sévère [Clairance de la créatinine (ClCr) < 30 mL/min]**
- **Saignement évolutif cliniquement significatif**
- **Lésion organique susceptible de saigner**
- **Altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase**
- **Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie**
- **Traitement concomitant avec le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et le tacrolimus**

Principales mises en garde et précautions d'emploi (2/2)

- **Risque hémorragique accru imposant une surveillance étroite en cas de :**
 - Patients à risque hémorragique :
 - ClCr = 30-50 mL/min
 - Âge \geq 75 ans
 - Poids corporel < 50 kg
 - Co-médication avec des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) :
 - Ex : amiodarone, quinidine ou vérapamil
 - Le dabigatran à la posologie de 300 mg/j augmente significativement le risque hémorragique gastro-intestinal (GI) majeur vs warfarine, notamment chez les personnes âgées (\geq 75 ans)
 - Une réduction de posologie (220 mg/j) est proposée en cas :
 - D'administration concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), de clopidogrel ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)
 - De présence d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'un reflux gastro-œsophagien nécessitant un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou par antihistaminique H2 augmentant le risque de saignement GI

Interactions avec les AINS

Administration concomitante de Pradaxa® avec les AINS :

**En administration de courte durée
pour une analgésie péri-opératoire**

Pas d'association à une augmentation du risque hémorragique
en cas d'administration avec le dabigatran

Administration concomitante de Pradaxa® avec les AINS :

- En raison du risque hémorragique, une surveillance étroite des signes de saignement est recommandée, notamment avec les AINS à demi-vie d'élimination supérieure à 12 heures

Pradaxa et actes chirurgicaux ou interventions urgentes

- **Si une intervention urgente est nécessaire, le traitement par dabigatran etexilate doit être provisoirement arrêté :**
 - Si possible, retarder l'acte chirurgical/l'intervention au minimum 12 heures après la dernière dose
 - Si l'intervention ne peut pas être retardée, le risque hémorragique peut être augmenté ; ce dernier doit être mesuré par rapport à l'urgence de l'intervention
- **Un test d'hémostase peut être utile pour évaluer l'état d'anticoagulation du patient :**
 - Le temps de céphaline activé a une sensibilité limitée, en particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées
 - Le temps de thrombine (TT) dilué (avec calibration spécifique) est plus sensible

En cas de surdosage

- **Un test de coagulation peut être utile pour évaluer le risque de saignement (test quantitatif calibré du TT dilué ou des mesures répétitives du TT dilué)**
- **Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par Pradaxa**
- **Il n'existe pas d'antidote spécifique**
- **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**
- **Un traitement symptomatique approprié, tel qu'une hémostase chirurgicale et un remplacement de volume sanguin peut être envisagé**
- **Le dabigatran peut être dialysé (données cliniques limitées)**

En Pratique

Ce qui va tout changer :

1. Les INR
2. Les relais

Ce qui va rester :

1. Le CHADS (CHADSVASC)
2. Les patients fragiles qui saignent

THE problème : l'absence d'antidote