

Utilisation des anticoagulants oraux



RIVAROXABAN

Xarelto®, (Bayer/J&J) stocké au CHUV

APIXABAN

Eliquis®, (Pfizer/BMS) disponible sur demande au CHUV

DABIGATRAN ÉTÉXILATE

Pradaxa®, (Boehringer Ingelheim) disponible sur demande au CHUV

1. INDICATIONS (source: Compendium Suisse des Médicaments® 2012)

	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
Prévention de la MTEV	Prévention des thromboses en cas d'interventions orthopédiques majeures des extrémités inférieures telles que prothèse de la hanche ou du genou	Prévention de la MTEV chez les patients adultes après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou	pas d'indication
Traitement de la MTEV	Traitement de la TVP et prévention d'une récurrence de TVP et d'EP	pas d'indication	pas d'indication
Prévention des AVC en cas de FA non valvulaire	Prévention de l'AVC et de l'ES en présence d'une FA	pas d'indication	Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants: <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'ES • FEVG < 40% • Insuffisance cardiaque symptomatique, ≥ classe II NYHA • Age ≥ 75 ans • Age ≥ 65 ans associé à l'une des maladies suivantes: diabète, coronaropathie ou HTA

Abréviations

AAS acide acétylsalicylique; **AIT** accident ischémique transitoire; **anti-Xa** activité anti-facteur X activé; **anti-IIa** activité anti-facteur II activé; **aPTT** temps de thromboplastine partielle activé; **AVC** accident vasculaire cérébral; **AVK** antivitamine K; **BMI** body mass index; **CLCr** clearance à la créatinine; **DD** d-dimères; **EP** embolie pulmonaire; **ES** embolie systémique; **FA** fibrillation auriculaire; **FEVG** fraction d'éjection ventriculaire gauche; **FGN** fibrinogène; **FSS** formule sanguine simple; **HBPM** héparine à bas poids moléculaire; **HNF** héparine non fractionnée; **HTA** hypertension artérielle; **INR** international normalized ratio; **MTEV** maladie thromboembolique veineuse; **NYHA** New-York Heart Association; **Pts** patients; **SSAR** Société Suisse d'Anesthésiologie et de Réanimation; **TE** thromboembolique; **TP** temps de prothrombine; **TT** temps de thrombine; **TVP** thrombose veineuse profonde



2. CONTRE-INDICATIONS

RIVAROXABAN, APIXABAN, DABIGATRAN			
1. Grossesse et allaitement 2. Age < 18 ans 3. Insuffisance rénale sévère (CLCr < 15 ml/min, voire < 30 ml/min pour rivaroxaban et apixaban; CLCr < 30 ml/min pour dabigatran) 4. Hépatopathie sévère (Child-Pugh B et C) ou hépatopathie associée à un risque hémorragique augmenté de manière significative 5. Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients 6. Affections gastro-intestinales ulcératives actives ou récentes 7. Hémorragie intracrânienne et hémorragie importante ailleurs: décision individualisée en collaboration avec les spécialistes 8. Interaction médicamenteuse majeure, association contre-indiquée (non exhaustif): <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> Rivaroxaban, Apixaban Dabigatran </div>			
Inhibiteurs kétocoazole* itraconazole voriconazole posaconazole ritonavir*, + autres antiprotéases HIV convaptan	Inducteurs rifampicine* Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital Millepertuis	Inhibiteurs kétocoazole* itraconazole voriconazole ritonavir + autres antiprotéases HIV quinidine* dronédarone ciclosporine tacrolimus	Inducteurs rifampicine* millepertuis carbamazépine phénytoïne
9. Interaction médicamenteuse cliniquement significative potentielle, association à éviter (non exhaustif): <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> Rivaroxaban, Apixaban Dabigatran </div>			
Inhibiteurs amiodarone boceprevir ciclosporine dronédarone grapefruit quinidine ranolazine réglisse telaprevir verapamil	Inducteurs bosentan dexaméthasone éfavirenz felbamate oxcarbazépine primidone topiramate	Inhibiteurs amiodarone* propafenone ranolazine vérapamil* (interaction moindre si prise de dabigatran au moins 2 hrs avant vérapamil)	
10. Interaction médicamenteuse modérée, association possible en l'absence d'alternative (non exhaustif): <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> Rivaroxaban, Apixaban Dabigatran </div>			
Inhibiteurs clarithromycine* diltiazem* erythromycine* fluconazole*	Inducteurs étravirine	Inhibiteurs clarithromycine* erythromycine	

* interaction quantifiée par une étude pharmacocinétique spécifique

Auteurs

Mazzolai L., Angelillo A., Kern C., Livio F., Michel P., Voiron P.

Validé par

Borasio FD., Buclin T., Bula C., Burnier M., Calandra T., Cornuz J., Corpataux JM., Demartines N., Duchosal M., Farron A., Frackowiak R., Gilliet M., Hirschi B., Hohlfeld P., Hugli O., Jichlinski P., Jolliet P., Levivier M., Leyvraz S., Madrid C., Moradpour D., Nicod L., Pannatier A., Pantaleo G., Pascual M., Pitteloud N., Pralong F., Prêtre R., Qanadli S., Ris H., So A., Vogt P., Waeber G., Yersin B.

Pour tous commentaires veuillez contacter: lucia.mazzolai@chuv.ch
1ère version, janvier 2013

3. POSOLOGIE

INDICATION	FONCTION RÉNALE* (CLCr ML/MIN)	POSOLOGIE RECOMMANDÉE		
		Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Prévention de la MTEV	≥ 15	10 mg 1x/j; Première dose 6-10h post op et en fonction du risque hémorragique	2.5 mg 2x/j; Première dose 12-24h post op et en fonction du risque hémorragique	
	< 15	Contre-indiqué	Contre-indiqué	
Traitement de la MTEV	≥ 30	15 mg 2x/j pendant les 21 premiers jours, puis 20 mg 1x/j avec les repas		
	15-29	Pas recommandé (à utiliser avec prudence)		
	< 15	Contre-indiqué		
Prévention des AVC en cas de FA non valvulaire	≥ 50	20 mg 1x/j avec les repas		150 mg 2x/j; 110 mg 2x/j si ≥ 80 ans
	30-49	15 mg 1x/j avec les repas		110 mg 2x/j
	15-29	Pas recommandé ^b		Contre-indiqué
	< 15	Contre-indiqué		Contre-indiqué

* estimation fonction rénale selon la formule de Cockcroft-Gault: CLCr (ml/min)=[(140-âge) x poids/créatp] x k; Créatp mol/L; k homme 1.23; k femme 1.03;

^b Selon le Compendium Suisse des Médicaments® 15 mg 1 x/j avec les repas à utiliser avec prudence
» Dans ROCKET-AF et RELY les patients avec CrCL < 30 ml/min ont été exclus
» Pas d'adaptation en fonction du poids, sous réserve de l'absence d'évaluation formelle chez les grands obèses (BMI dans les essais cliniques 28 ± 3 Kg/m²)

4. BILAN AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT

AVANT	PENDANT
FSS TP/INR aPTT CLCr	<ul style="list-style-type: none"> • Fonction rénale minimum 1x/an • Fonction rénale et fonction hépatique chaque fois que cela est nécessaire en fonction de la clinique et de l'âge (>75 ans) du patient • Attention aux interactions médicamenteuses • Un monitoring régulier de l'activité coagulante n'est pas indiqué. Toutefois, en cas de nécessité (i.e. complications hémorragiques, en vue d'une intervention ou procédure invasive) le monitoring de l'activité anticoagulante peut se faire en utilisant: <ul style="list-style-type: none"> » la mesure de l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban (Laboratoire central d'hématologie) » la mesure de l'activité anti-Xa pour l'apixaban (pas encore disponible au CHUV) » la mesure de l'activité anti-IIa pour le dabigatran (Laboratoire central d'hématologie)

5. EFFETS INDÉSIRABLES (voir aussi Compendium Suisse des Médicaments®)

Les principaux effets indésirables du rivaroxaban, apixaban et dabigatran sont les saignements et troubles en découlant. Les troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation) et les perturbations de tests hépatiques sont fréquemment observés, mais pas davantage qu'avec les HBPM ou les antivitamines K. La dyspepsie est en revanche un effet indésirable classique et très fréquent du dabigatran (11% versus 5% sous antivitamines K).

6. EFFETS SUR LES TESTS D'HÉMOSTASE

	CIBLE	APTT	TP/INR	TT	FGN	DD	ANTI-XA	ANTI-IIA
Rivaroxaban	Xa	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Apixaban	Xa	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Dabigatran	Ila	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑

7. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

(Un avis pharmacologique peut être demandé au tél 41600)

A Principales interactions pharmacocinétiques: cf point 2

B Interactions pharmacodynamiques

Le risque de saignements sous rivaroxaban/dabigatran augmente lorsqu'ils sont associés à des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, des antiagrégants, des fibrinolytiques ou à d'autres anticoagulants.

MÉDICAMENTS	ASSOCIATION	COMMENTAIRE
AAS (≤100mg) Clopidogrel (75 mg) AINS	✓	Risque hémorragique augmenté, comme pour AVK et HBPM
AVK	✗	Risque hémorragique augmenté, effet additionnel (supra-additif sur INR), exception: bridging.
HNF, HBPM	✗	Risque hémorragique augmenté, effet additionnel
Double inhibition plaquettaire (AAS + Clopidogrel, AAS+prasugrel, AAS + ticagrelor)	✗	Risque hémorragique largement augmenté (comme pour AVK et HBPM)

8. MANAGEMENT PÉRI-INTERVENTIONNEL

	RIVAROXABAN	DABIGATRAN
Procédures opératoires-invasives	<p>Pts à haut risque d'événements TE Considérer un bridging avec une HBPM ou HNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> Débuter l'anticoagulation parentérale 12-24h après la dernière dose de rivaroxaban <p>Pts à bas risque d'événements TE ou à haut risque de saignement</p> <ul style="list-style-type: none"> CLCr ≥ 50 ml/min: arrêter la dernière dose de rivaroxaban ≥ 24 h avant la procédure CLCr < 50 ml/min: arrêter le rivaroxaban minimum 24-48 h avant la procédure 	<p>Pts à haut risque d'événements TE Considérer un bridging avec une HBPM ou HNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> Débuter l'anticoagulation parentérale 12-24h après la dernière dose de Dabigatran <p>Pts à risque de saignement standard</p> <ul style="list-style-type: none"> CLCr ≥ 80 ml/min: arrêter le dabigatran 24h avant la procédure CLCr 50-79 ml/min: arrêter le dabigatran 1-2j avant la procédure CLCr 30-49 ml/min: arrêter le dabigatran 2-3j avant la procédure <p>Pts à haut risque de saignement /chirurgie majeure</p> <ul style="list-style-type: none"> CLCr ≥ 80 ml/min: arrêter le dabigatran 2j avant la procédure CLCr 50-79 ml/min: arrêter le dabigatran 2-3j avant la procédure CLCr 30-49 ml/min: arrêter le dabigatran 4j avant la procédure
Procédures dentaires	En général, la majorité des procédures dentaires peuvent être effectuées sans devoir arrêter les anticoagulants, ceci devrait être aussi vrai pour le rivaroxaban/dabigatran/apixaban. Toutefois, la décision devrait être prise sur une base individuelle.	

Situations difficiles: une discussion avec les disciplines concernées est recommandée. Attention également aux interactions médicamenteuses (impact sur la vitesse d'élimination des anticoagulants)

9. MANAGEMENT EN CAS D'ANESTHÉSIE PÉRIDURALE ET PONCTION RACHIDIENNE

	DÉLAI MINIMUM ENTRE LA DERNIÈRE PRISE D'ANTICOAGULANT ET PONCTION, POSE OU ABLATION DE CATHÉTER	DÉLAI MINIMUM AVANT LA PREMIÈRE DOSE D'ANTICOAGULANT APRÈS POSE OU ABLATION DE CATHÉTER	SI PONCTION TRAUMATIQUE
Rivaroxaban 10 mg	18h	6h	Attendre 24h avant administration
Rivaroxaban 20 mg	24h	6h	Attendre 24h avant administration
Apixaban 2.5 mg	30h	>5h	Attendre 24h avant administration

Pour le dabigatran, il n'existe pas encore de recommandation de la SSAR et l'usage de l'anesthésie locorégionale en présence de dabigatran n'est pas recommandé par le fabricant. Compte tenu de la demi-vie du dabigatran, on pourrait considérer qu'un délai d'au moins 34h devrait être observé entre la dernière prise de dabigatran et la ponction, la pose ou l'ablation de cathéter. Le délai minimum avant la première dose de dabigatran serait de 6h au moins.

Voir les guidelines de la SSAR (www.sgar-ssar.ch)

10. MANAGEMENT EN CAS DE SAIGNEMENT

(basé sur le Compendium Suisse des Médicaments® et la littérature)

SÉVÉRITÉ DU SAIGNEMENT	RECOMMANDATIONS
Faible	Retarder la prochaine dose de rivaroxaban ou dabigatran ou apixaban (demi-vie courte) ou stop traitement
Modérée	Traitements symptomatiques adaptés: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Compression mécanique ✓ Hémostase chirurgicale ✓ Remplissage vasculaire et correction hémodynamique ✓ Transfusion produits sanguins
Sévère ou échec des traitements symptomatiques adaptés (en ordre de priorité)	<ol style="list-style-type: none"> Concentrés de facteurs du complexe prothrombinique (i.e. Prothromplex®) 25-50 UI/Kg IV Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA®) 30-50 UI/Kg IV Facteur VII activé recombinant (Novoseven®) En cas de surdosage l'utilisation de charbon actif peut être envisagée (jusqu'à 8 hrs après surdosage). Une hémodialyse pour le dabigatran peut être envisagée. Le rivaroxaban n'est pas dialysable, mais pourrait être partiellement éliminé par plasmaphérese.

N.B. l'efficacité de ces traitements n'a pas été formellement démontrée. Pour les saignements sévères et autres situations difficiles: une consultation urgente avec les disciplines concernées est recommandée.

11. CHANGEMENT D'UN ANTICOAGULANT AU RIVAROXABAN OU DABIGATRAN

(basé sur le Compendium Suisse des Médicaments®)

MÉDICAMENT	INDICATIONS
HNF	Débuter le rivaroxaban/dabigatran et arrêter la perfusion d'HNF
HBPM Fondaparinux	Débuter le rivaroxaban/dabigatran 0-2 heures avant l'heure prévue pour la prochaine administration d'HBPM ou du Fondaparinux (arrêter ces derniers)
AVK	Débuter le rivaroxaban/dabigatran dès qu'INR ≤ 2 (2.5 dans le compendium, pas d'étude spécifique)

12. CHANGEMENT DU RIVAROXABAN OU DABIGATRAN À UN AUTRE ANTICOAGULANT

CHANGER POUR	STRATÉGIES DE CHANGEMENT	
AVK	Stratégie 1 (En fonction du risque thrombotique du patient)	<ol style="list-style-type: none"> Débuter l'AVK sous rivaroxaban/dabigatran Mesurer l'INR avant la prochaine prise du rivaroxaban/dabigatran au moins 24 heures après la dernière prise de rivaroxaban (12h pour le dabigatran) Arrêter le rivaroxaban/dabigatran dès INR ≥ 2
	Stratégie 2	<ol style="list-style-type: none"> Débuter une anticoagulation parentérale (i.e. HBPM) à la place du rivaroxaban/dabigatran 0-2 heures avant la prochaine administration planifiée de rivaroxaban/dabigatran Démarrer les AVK comme d'habitude
HBPM Fondaparinux		Débuter l'HBPM ou le Fondaparinux 0-2h avant la prochaine administration planifiée de rivaroxaban/dabigatran

13. EDUCATION DU PATIENT

REMETTRE AUX PATIENTS LA CARTE D'ANTICOAGULATION CHUV (CIR202257)

En cas d'oubli de dose:

- si traitement par rivaroxaban 1x/j prendre immédiatement la dose oubliée et le lendemain continuer la prise 1x/j à l'heure habituelle;
- si traitement par rivaroxaban 2x/j prendre la dose oubliée immédiatement et poursuivre avec le traitement aux heures habituelles;
- si traitement par dabigatran 2x/j prendre immédiatement la dose oubliée jusqu'à 6h après l'oubli, après 6h attendre l'heure de la prochaine dose sans compenser la dose oubliée.

14. CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES

CARACTÉRISTIQUES	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN ÉTEXILATE
Cible	Facteur X activé	Facteur X activé	Facteur II activé
Poids moléculaire (Da)	436	460	628
Prodrug	Non	Non	Oui
Biodisponibilité (%)	80-100%	52%	6-7%
Temps pour atteindre le pic de concentration (h)	2-4	3-4	2
Demi-vie (h) (fonction rénale normale)	5-9	9-14	12-17
Élimination rénale sous forme inchangée	33%	20%	80%
Substrat de cytochromes P-450	oui métabolites inactifs	oui métabolites inactifs	Non
Substrat de la p-glycoprotéine	oui	oui	oui
Absorption linéaire	Non effet plafond à 60 mg	-	Oui augmentation proportionnelle de 10-600 mg