

Traitement par le rivaroxaban

Recommandations du groupe d'experts « Rivaroxaban and Anesthesiology »

Edition de janvier 2016

*La version actuelle des recommandations est disponible sur le site web
www.sgar-ssar.ch

Version élaborée par le groupe d'experts « Rivaroxaban and Anesthesiology »
Pr D. R. Spahn, Pr A. Borgeat, Pr C. Kern, Pr W. Korte, Dr P.-G. Chassot

Le groupe d'experts « Rivaroxaban and Anesthesiology » est soutenu par la
maison Bayer (Suisse) SA. Le contenu de ces recommandations se base sur
les opinions des membres du groupe de travail.

Sommaire

- 1. Posologie du rivaroxaban dans les indications homologuées et adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale**
- 2. Pharmacocinétique**
 - 2.1 Comparaison pharmacologique entre rivaroxaban, HBPM et AVK
 - 2.2 Surdosage/intoxication
- 3. Quantification du rivaroxaban**
- 4. Influence du rivaroxaban sur les tests de coagulation**
- 5. Passage d'autres anticoagulants au rivaroxaban et vice versa**
 - 5.1 Patients qui passent d'AVK au rivaroxaban
 - 5.2 Patients qui passent d'une anticoagulation parentérale au rivaroxaban et vice versa
 - 5.3 Passage du rivaroxaban à des antagonistes de la vitamine K (AVK)
- 6. Prise en charge des patients sous rivaroxaban avant des actes invasifs et des interventions chirurgicales**
 - 6.1 Rivaroxaban 10 mg
 - 6.1.1 Anesthésie rachidienne et péridurale, ainsi que blocs profonds
 - 6.1.2 Recommandations pour patients sous 10 mg de rivaroxaban par jour en cas de chirurgie (orthopédique) élective majeure
 - 6.1.3 Blocs nerveux périphériques
 - 6.2 Rivaroxaban 15/20 mg
 - 6.2.1 Anesthésie rachidienne et péridurale, ainsi que blocs profonds
 - 6.2.2 Recommandations pour patients sous 15 mg ou 20 mg de rivaroxaban par jour en cas de chirurgie élective
 - 6.2.3 Blocs nerveux périphériques
 - 6.2.4 Continuation postopératoire de l'anticoagulation à long terme avec du rivaroxaban
- 7. Interactions**
- 8. Contre-indications**
- 9. Prise en charge d'une hémorragie en cours s'il y a suspicion de prise de rivaroxaban par le patient**
 - 9.1 Clarification
 - 9.2 Analyses de laboratoire
 - 9.3 Mise en place du protocole hospitalier habituel en cas d'hémorragies
 - 9.4 Antidote
- 10. Abréviations**
- 11. Références**

Avant-propos

Depuis janvier 2009, le rivaroxaban est utilisé en clinique pour la prévention des thromboses. Cet inhibiteur direct du facteur Xa, qui se prend par voie orale, a également été homologué en Suisse pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), pour la prévention secondaire à long terme de la TVP et de l'EP, ainsi que pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire.¹ Dans ces indications, les doses utilisées, soit 15 ou 20 mg, sont plus élevées que celles administrées en prévention de la thrombose consécutive à une chirurgie orthopédique majeure. Ceci soulève de nouvelles questions pour l'anesthésie et la médecine d'urgence. Ces recommandations, qui sont périodiquement actualisées, tiennent compte de ce nouveau dosage.

Ces recommandations s'appuient sur l'expérience acquise auprès de plus de 15 millions de patients traités pour les différentes indications (situation en décembre 2015), sur les études de phase III (RECORD1-4, EINSTEIN DVT/PE/EXT, ROCKET AF et ATLAS ACS-TIMI 51)²⁻⁸ réalisées chez plus de 75'000 patients traités avec du rivaroxaban, sur l'information professionnelle du rivaroxaban, ainsi que sur les publications du groupe de travail suisse RivaMoS dans le domaine de la surveillance des paramètres de coagulation.⁹

Pr D. R. Spahn et Pr A. Borgeat

*Présidents du groupe d'experts
«Rivaroxaban and Anesthesiology»*

1. Posologie du rivaroxaban dans les indications homologuées et adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale¹

		Prévention des thromboses	Prévention de l'AVC	Thérapie de la TVP et de l'EP	
		Après interventions orthopédiques	Chez les patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire	Phase aiguë 21 jours	Traitement à long terme
Clairance de la réatinine (ClCr)	✓ ≥ 50 ml/min	1x 10 mg	1x 20 mg	2x 15 mg	1x 20 mg
	✓ 30–49 ml/min	1x 10 mg	1x 15 mg	2x 15 mg	1x 20 mg
	✗ [#] < 30 ml/min	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	
À noter		Prise indépendante des repas	Prise avec un repas	Prise avec un repas	
		Aucune administr. préop., première dose 6–10 h après la suture de la plaie, pour autant que l'hémostase soit assurée.			

Tableau 1

[#] informer le patient sur les risques.

Aucune adaptation posologique pour : âge, poids, sexe, hépatopathie sans coagulopathie. Le comprimé peut être écrasé ou placé dans le pilulier hebdomadaire. Pour les patients n'étant pas en mesure d'avaler des comprimés entiers, les comprimés peuvent être écrasés immédiatement avant la prise et administrés avec de l'eau ou avec de la nourriture semi-consistante (p. ex. compote de pommes) par voie orale. Lors de la prise de comprimés pelliculés de rivaroxaban 15 mg ou 20 mg écrasés, le patient doit prendre de la nourriture directement après la prise du médicament.

Les comprimés de rivaroxaban écrasés peuvent également être administrés par une sonde d'alimentation gastrique. Dans un tel cas, le comprimé de rivaroxaban écrasé doit être administré via la sonde gastrique avec un peu d'eau. Après l'administration la sonde doit être rincée avec de l'eau. Directement après l'administration d'un comprimé de rivaroxaban 15 mg ou 20 mg écrasé via une sonde d'alimentation, le patient doit recevoir de la nourriture par voie entérale. Il faut s'assurer que l'administration se fasse au niveau de l'estomac et non pas au niveau distal, ce qui résulterait en une résorption réduite du principe actif.¹

En cas d'oubli d'une dose :

En cas de prise 1x par jour (10, 15 et 20 mg) : le patient doit prendre la dose quotidienne immédiatement après avoir remarqué l'oubli de la dose, et reprendre le traitement habituel dès le lendemain. Ne jamais prendre plus d'un comprimé par jour.

En cas de prise 2x par jour (15 mg) : le patient doit prendre la dose oubliée immédiatement après avoir remarqué l'oubli de la dose, et la dose suivante le même jour comme d'habitude. S'il n'y pense pas avant le soir, il doit prendre la dose quotidienne totale (2x 15 mg), mais ne jamais prendre plus de 2x 15 mg par jour.

2. Pharmacocinétique¹

La pharmacodynamique du rivaroxaban est similaire à celle des héparines de bas poids moléculaire¹⁰, c'est-à-dire que la concentration plasmatique augmente et diminue rapidement et que l'effet intervient rapidement et atteint son pic au bout de 2–4 h.¹¹

La pharmacocinétique et pharmacodynamique peuvent être soumises à des variations individuelles surtout en fonction de l'âge et de la fonction rénale (figure 1).

Le rivaroxaban a une biodisponibilité élevée (80–100%) et un mécanisme d'élimination double (66% sont transformés dans le foie en métabolites inactifs, 33% sont éliminés sous forme inchangée par voie rénale).

Simulation de la concentration plasmatique du rivaroxaban au fil du temps basé sur un modèle oral à un compartiment. On a utilisé des données pharmacocinétiques de patients atteints de thrombose veineuse profonde (en rouge) et prenant du rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour pour estimer la cinétique et ses fluctuations en fonction de l'âge, de la fonction rénale et du poids corporel.

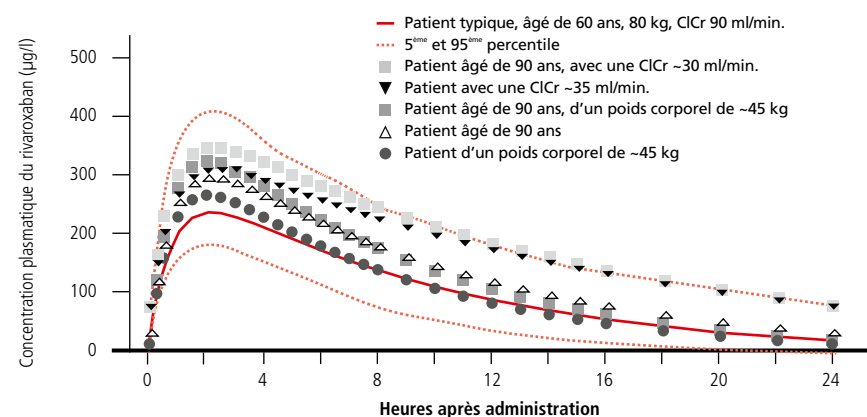


Figure 1¹²

2.1 Comparaison pharmacologique entre rivaroxaban¹, HBPM¹⁰ et AVK^{13,14}

	Rivaroxaban	Enoxaparine	Marcoumar [®]	Sintrom [®]
Biodisponibilité	10 mg : 80–100% 20 mg : > 80% avec un repas*	sc env. 100%	100%	60%
C _{max}	2–4 h	3–5 h		
Anticoagulation : début d'action	Après 30 min	Après 30 min	72–96 h Action complète après 7 jours	72–96 h
Demi-vie (DV)	5–9 h 11–13 h à > 75 ans	4–7 h	90–160 h	8–11 h
Influence de la fonction rénale sur la demi-vie	Modérée : 33% sont éliminés sous forme inchangée par voie rénale, DV 11–13 h chez les patients avec IR sévère	Modérée : 40% sont éliminés par voie rénale	Faible : principalement éliminé par voie hépatique	Faible : principalement éliminé par voie hépatique
Facteurs, susceptibles de prolonger le temps pour atteindre le taux résiduel	Fonction rénale Fonction hépatique Médication concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4	Fonction rénale	Importance de la dose d'entretien, alimentation, médication concomitante, fonction hépatique	Importance de la dose d'entretien, alimentation, médication concomitante, fonction hépatique

Tableau 2

*Sans un repas la biodisponibilité est diminuée à 66%.

2.2 Surdosage/intoxication

- Charbon actif lors d'une prise < 3 h, déterminer le taux plasmatique du rivaroxaban à l'aide d'un test anti-Xa, surveiller jusqu'à ce que la concentration plasmatique soit de nouveau < 50 ng/ml.
- **Important** : à des doses > 50 mg,¹⁵ l'absorption se limite progressivement, ce qui réduit la gravité de l'intoxication.¹⁶

3. Quantification du rivaroxaban^{1,9,17–20}

La réduction de l'activité enzymatique du facteur Xa permet de quantifier l'activité anti-Xa du rivaroxaban à l'aide de plusieurs tests disponibles dans le commerce. Cela permet de mesurer la concentration plasmatique du rivaroxaban. Elle est exprimée en ng/ml ou µg/l. Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas une surveillance régulière de l'exposition au principe actif, une mesure (éventuellement répétée) de l'activité anti-FXa peut s'avérer utile en situation exceptionnelle, lorsque la connaissance de la concentration plasmatique du rivaroxaban peut faciliter des décisions cliniques (p. ex. en cas d'hémorragies aiguës ou avant des interventions d'urgence).

Une valeur théorique ne peut pas être indiquée pour la concentration plasmatique. Les valeurs moyennes chez les patients avec FANv (20 mg) se situent à :

Taux pic (2–4 h) = 249 ng/ml (184–343 ng/ml, percentiles 5/95)²¹

Taux résiduel (20–28 h) = 43.6 ng/ml (12.2–137 ng/ml, percentiles 5/95)²¹

Voir aussi la figure 1 au sujet de différences éventuelles entre les patients en fonction de l'âge et de l'insuffisance rénale.

Une détermination (évtl. répétée) du taux plasmatique devrait être envisagée dans les situations suivantes :

- **Hémorragie aiguë.** Modification du Quick/INR et/ou TCA; aucune information de la part du patient ou de son entourage sur un traitement éventuel par ACO n'est disponible. Dans ce cas, un résultat positif du test spécifique anti-Xa indiquerait que le patient a pris du rivaroxaban ou un autre inhibiteur direct du facteur Xa (de préférence, utiliser un test¹⁸ ne réagissant pas aux héparines, cf. chapitre 9).
- **Avant une intervention pratiquée en urgence.** Si la prise de rivaroxaban remonte à < 9 h (cf. tableau 3) ou si le rivaroxaban est détecté dans le plasma à l'aide du test anti-Xa (cf. chapitre 4), toutes les personnes concernées doivent être préparées à une complication hémorragique potentielle si l'intervention doit se pratiquer immédiatement (cf. chapitre 9). Des mesures préventives ne sont cependant pas recommandées. L'administration de procoagulants est contre-indiquée lors de maladies cardiovasculaires, à moins que le patient ne présente une hémorragie pouvant être fatale.
- **Avant une intervention élective.** En cas d'incertitude sur le moment de la dernière prise de rivaroxaban ou pour des raisons d'âge, d'insuffisance rénale et/ou de médication concomitante il faut s'attendre à ce qu'il y ait encore une concentration plasmatique significative.
- **Suspicion d'intoxication.** Déterminer la concentration plasmatique et surveiller le patient jusqu'à la baisse du taux (< 50 ng/ml). Si le patient présente une hémorragie significative, cf. chapitre 9.

4. Influence du rivaroxaban sur les tests de coagulation^{9,17,18,20,22}

Cave:

- Le Quick (TP) et les valeurs de l'INR ne sont pas des marqueurs caractéristiques de l'effet du rivaroxaban. Ils ne concernent que les AVK.
- La mesure du Quick/INR du patient n'est plus significativement influencée par le rivaroxaban dès 16–24 heures après la dernière prise.
- Des Quick/INR ou des TCA normaux ne signifient pas que le patient n'a pas pris de rivaroxaban. Seuls les tests anti-Xa sont suffisamment sensibles.

Influence du rivaroxaban sur les tests de coagulation en fonction du moment de la prise du comprimé:

Prise de 15/20 mg de rivaroxaban	0–8 h	16–24 h
Quick (%)	↘	Faible influence [§]
INR (laboratoire)	↑	Faible influence [§]
INR (CoaguChek®)	↑↑	Faible influence [§]
TCA	↗	Faible influence
Facteurs de coagulation (II, V, VII, FVIII, IX, X, XI)	↓	Faible influence
Test anti-Xa (pour les héparines)	↑↑↑	↗
ROTEM (CT intem/extem)	↗	Faible influence
ROTEM (MCF, CFT intem, Alpha)	Faible influence	Aucune influence
D-dimère, fibrinogène, FXIII, TT	Aucune influence	Aucune influence

Tableau 3

[§]Voir aussi la Figure 1 au sujet de différences éventuelles entre les patients qui dépendent surtout de l'âge et de l'insuffisance rénale.

L'anticoagulation à long terme par le rivaroxaban peut réduire le taux de D-dimère d'un patient. Le résultat du test lui-même n'est pas influencé par le rivaroxaban dans le plasma.

Le rivaroxaban prolonge le « dilute Russell's Viper Venom Time », ce qui peut se solder par un résultat faussement positif du test du lupus anticoagulant.²³

5. Passage d'autres anticoagulants au rivaroxaban et vice versa

Les clarifications suivantes sont nécessaires:

- Indication et posologie – cf. tableau 1
- Contre-indications (cf. chapitre 8)
- Calculer la clairance de la créatinine → adaptation éventuelle de la dose en cas de FAnv
- Hémorragie dans l'anamnèse
- Déterminer la valeur initiale de l'hémoglobine chez les patients à haut risque d'hémorragies

5.1 Patients qui passent d'un AVK au rivaroxaban¹



Figure 2: Passage des patients sous anticoagulants oraux (AVK) au rivaroxaban

5.2 Patients qui passent d'une anticoagulation parentérale au rivaroxaban et vice versa¹

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM): Ces anticoagulants ont une pharmacocinétique très similaire (cf. Figure 3) et peuvent donc être substitués 1:1, c'est-à-dire donner du rivaroxaban à la place de la dose suivante d'HBPM (cf. Figure 4).²⁴

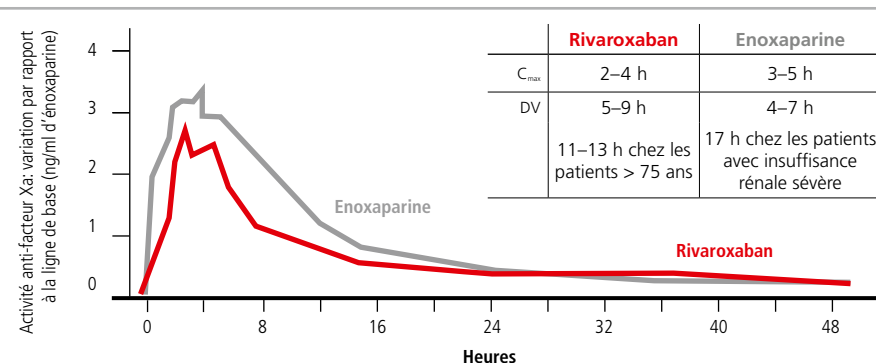


Figure 3¹¹

Des données relatives au passage de fondaparinux au rivaroxaban ne sont pas disponibles. Le fondaparinux a une demi-vie nettement plus longue (de 13 à 21 h) que les HBPM.²⁵

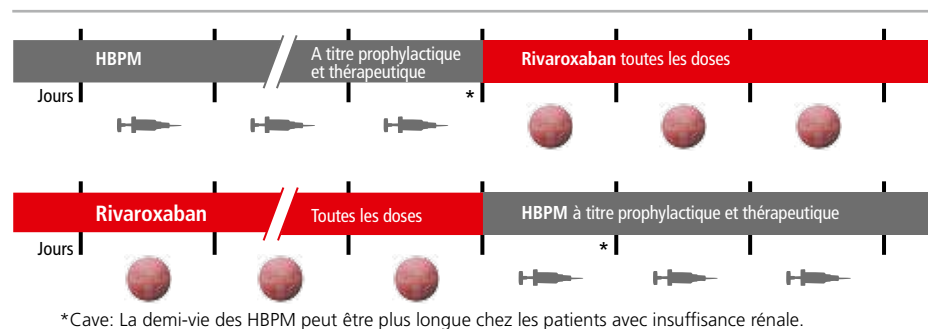


Figure 4

Héparines non fractionnées (liqémine i.v.): Prendre la première dose de rivaroxaban dans les 4 h après l'arrêt de la perfusion i.v.¹

5.3 Passage du rivaroxaban à des antagonistes de la vitamine K (AVK)

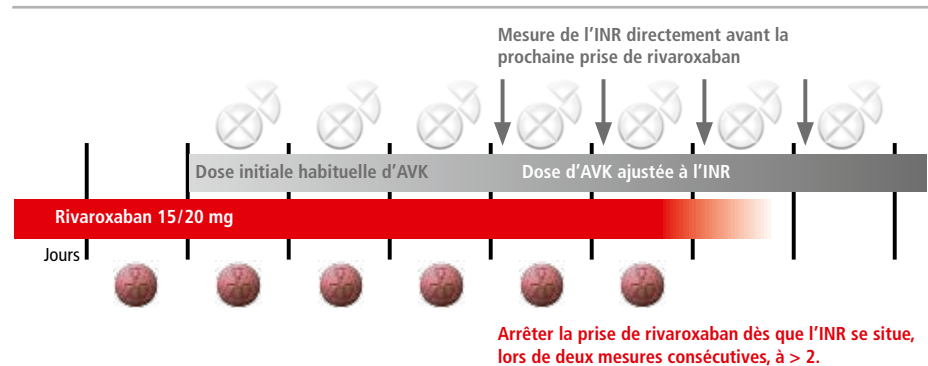


Figure 5

Directement avant la prise du comprimé suivant de rivaroxaban (soit env. 24 h après la dernière prise), la mesure de l'INR est fiable car elle n'est plus significativement influencée par le rivaroxaban (voir aussi les informations sur la Figure 1)¹. Adaptation de la dose d'AVK comme d'habitude.

6. Prise en charge des patients sous rivaroxaban avant des actes invasifs et des interventions chirurgicales

Grâce à la courte demi-vie et à la rapidité d'action du rivaroxaban, un traitement de transition par HBPM n'est pas nécessaire et est donc déconseillé.²⁶ La mise en place et le retrait d'un cathéter péridural/rachidien présentent le même risque hémorragique. Si le patient est traité par rivaroxaban, il faut donc respecter les mêmes intervalles de temps dans les deux situations. En cas de chirurgie mineure ou d'interventions dentaires tels que détartrage et plombage, il n'est pas nécessaire de suspendre le traitement anticoagulant; il convient cependant de ne pas prendre de rivaroxaban moins de 24 h avant l'intervention. La dose suivante devrait être prise env. 6 h après l'intervention mineure.

6.1 Rivaroxaban 10 mg

Les recommandations suivantes s'appliquent pour les patients sous rivaroxaban 10 mg une fois par jour pour prévenir le risque thrombotique et chez lesquels sont prévus une anesthésie rachidienne, une anesthésie péridurale, des blocs profonds ou une intervention élective majeure.

6.1.1 Anesthésie rachidienne et péridurale, ainsi que blocs profonds

Intervalles de temps voir la Figure 6a. L'anticoagulation peut être reprise au plus tôt 6 h après une ponction non-hémorragique.

10 mg Rivaroxaban



*Chez les patients très âgés et/ou les patients avec insuffisance rénale ou une médication concomitante qui prolonge la durée du rivaroxaban dans le corps (p. ex. inhibiteur du CYP3A4), une mesure (évtl. répétée) de l'activité anti-FXa peut s'avérer utile pour déterminer le moment idéal de l'intervention.
*Après une ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Figure 6a: Rivaroxaban 10 mg, intervalle de temps pour l'anesthésie rachidienne et péridurale

6.1.2 Recommandations pour patients sous 10 mg de rivaroxaban par jour en cas de chirurgie élective majeure (ill. 6b):

Le délai minimum entre la dernière prise de rivaroxaban 10 mg et l'intervention est d'au moins 24 heures. Le jour de l'intervention le patient reprend un comprimé de rivaroxaban au plus tôt 6 h après l'intervention. En cas de chirurgie majeure on peut envisager en alternative une prévention des thromboses selon les directives hospitalières. Le lendemain de l'intervention le patient reprend son comprimé de rivaroxaban selon le schéma habituel.

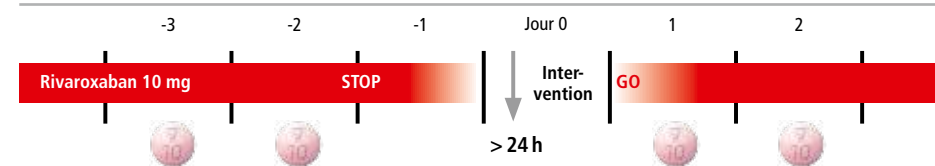


Figure 6b

6.1.3 Blocs nerveux périphériques

Sauf en cas de blocs profonds (compartiment psoas, sciatique Labat, etc.) aucun intervalle de temps particulier ne doit être respecté.

6.2 Rivaroxaban 15/20 mg

Les recommandations suivantes s'appliquent aux patients sous traitement anticoagulant à long terme avec 15 ou 20 mg de rivaroxaban par jour et chez lesquels sont prévus une anesthésie rachidienne, une anesthésie péridurale, des blocs profonds ou une intervention élective majeure.

6.2.1 Anesthésie rachidienne et péridurale, ainsi que blocs profonds

Les études EINSTEIN⁶ et ROCKET-AF⁷ ne fournissent pas de données relatives à l'anesthésie régionale chez les patients traités par des doses plus élevées de rivaroxaban (15 mg, 20 mg). Dans ces études, aucune augmentation du taux d'événements ischémiques n'a été observée même après une interruption de l'anticoagulation de deux jours.

Intervalles de temps voir Figure 7a. L'anticoagulation peut être reprise au plus tôt 6 h après une ponction non-hémorragique.



Figure 7a: Rivaroxaban 15/20 mg, intervalle de temps pour l'anesthésie rachidienne et péridurale

6.2.2 Recommandations pour patients sous 15 mg ou 20 mg de rivaroxaban par jour en cas de chirurgie élective

a) Chirurgie à faible risque hémorragique sous anesthésie générale (voir ill. 7b):

Le patient ne prend pas la dose la veille de l'intervention, s'il prend rivaroxaban 20 mg resp. 15 mg le matin. En cas de prise du rivaroxaban le soir, le patient ne prend pas non plus la dose de l'avant-veille. Le jour de l'intervention le patient reprend un comprimé de rivaroxaban au plus tôt 6 h après l'intervention. En alternative, on peut envisager une prévention des thromboses selon les directives hospitalières le jour de l'intervention. Le lendemain de l'intervention, le patient reprend son comprimé de rivaroxaban selon le schéma habituel.

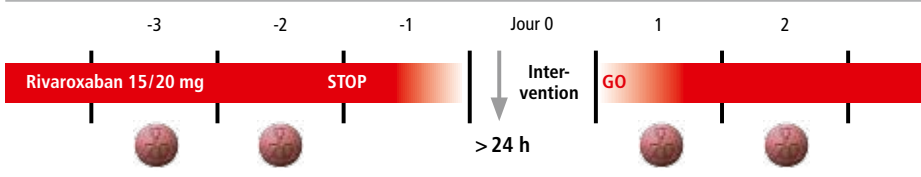


Figure 7b

b) Chirurgie à risque hémorragique élevé ou chez des patients sous anesthésie rachidienne et péridurale (voir ill. 7c):

Le patient ne prend pas la dose du jour -1 et du jour -2 avant l'intervention, s'il prend rivaroxaban 20 mg resp. 15 mg. Le jour de l'intervention le patient reprend un comprimé de rivaroxaban au plus tôt 6 h après l'intervention. En alternative, on peut envisager une prévention des thromboses selon les directives hospitalières le jour de l'intervention. Le lendemain de l'intervention, le patient reprend son comprimé de rivaroxaban selon le schéma habituel.

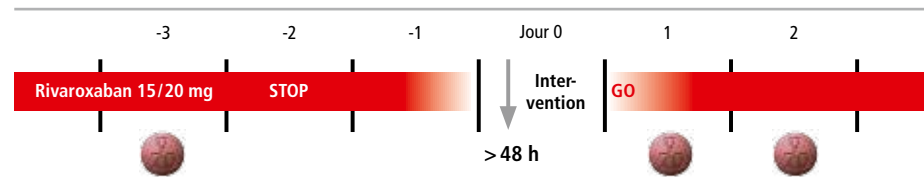


Figure 7c

Lors d'une interruption du traitement anticoagulant nettement plus longue (3 jours et plus), la survenue d'accidents vasculaires cérébraux dans l'étude ROCKET AF correspondait au risque intrinsèque de patients sans anticoagulation.²⁷ Cela signifie qu'une interruption du traitement anticoagulant de ≥ 3 jours devrait normalement être évitée.

6.2.3 Blocs nerveux périphériques

Sauf en cas de blocs profonds (compartiment psoas, sciatique Labat, etc.) aucun intervalle de temps particulier ne doit être respecté.

6.2.4 Continuation postopératoire de l'anticoagulation à long terme avec du rivaroxaban

En cas de chirurgie présentant un risque d'hémorragie postopératoire élevé (p. ex. chirurgie orthopédique majeure), on peut envisager l'administration d'une dose réduite de 10 mg de rivaroxaban par jour pour les 2 premiers jours postopératoires et de passer à la dose de 15/20 mg à partir du 3^{ème} jour postopératoire. Il existe également la possibilité de continuer l'anticoagulation parentérale jusqu'au jour 3 après l'intervention au lieu des 10 mg de rivaroxaban. Il faut toujours évaluer individuellement le risque d'une hémorragie ou d'une thrombose/d'un accident vasculaire cérébral.

7. Interactions^{1,24,28,29}

Le rivaroxaban n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des CYP450 ou des protéines P-gp. Le rivaroxaban n'a donc aucune influence sur la concentration plasmatique d'autres médicaments. Le rivaroxaban est un substrat du CYP3A4 et des protéines de transport P-gp.^{1,24} Les médicaments ayant une influence sur le métabolisme du CYP3A4 et sur le mécanisme de transport des P-gp peuvent altérer le taux plasmatique du rivaroxaban (cf. tableau 4).²⁸

Interactions du rivaroxaban avec d'autres médicaments.^{1,24,28,29}

Médicaments	Association au rivaroxaban	Concentration plasmatique du rivaroxaban	Commentaire
Acétaminophène, cyclosporine, nifédipine, félodipine, midazolam, triazolam, quini-dine, fluconazole, dexaméthasone	✓	↔	Association possible sans limitation
Simvastatine, atorvastatine	✓	↔	Association possible sans limitation
Vérapamil, amiodarone, digoxine	✓	↔	Association possible sans limitation
Antiacides, oméprazole, antagonistes du récepteur H2, ranitidine	✓	↔	Association possible sans limitation
AAS (≤ 100 mg)	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Clopidogrel (75 mg)	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Naproxène, AINS	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Clarithromycine, tétracycline, érythromycine	≈	↗	*Prudence chez les patients avec insuffisance rénale
Rifampicine, phénobarbital et substances apparentées, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis	✗	↓	Concentration plasmatique réduite d'env. 50%
Inhibiteurs du CYP3A4/Antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole, posaconazole	✗	↑	AUC augmentée d'env. 2.6 fois
Inhibiteurs du CYP3A4/Inhibiteurs de la protéase du VIH : ritonavir, indinavir, atazanavir, e. a.	✗	↑	AUC augmentée d'env. 2.6 fois
Double antiagrégation plaquettaire (AAS & clopidogrel, AAS & prasugrel, AAS & ticagrelor)	✗	↔	Rivaroxaban > 5 mg → risque hémorragique significativement majoré (comme sous AVK ou HBPM)

Tableau 4

*Information aux patients sur les risques et évaluation des risques, surveillance étroite d'éventuelles hémorragies (GI), contrôle des taux sanguins (par rapport au taux initial avant l'anticoagulation).

Association à des antiagrégants plaquettaire

- L'association à l'AAS (≤ 100 mg) a été autorisée dans les études de phase III. Elle augmente le risque hémorragique à un niveau comparable à celui de l'association d'AAS à un AVK ou une HBPM.²⁹ Les patients traités avec cette association devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter les signes de saignement.
- L'association au clopidogrel (75 mg) a été autorisée dans les études de phase III. Le clopidogrel n'influence pas la concentration plasmatique du rivaroxaban. Dans une étude d'interaction, un doublement du temps de saignement a été constaté chez 30–45% des patients traités par une dose de charge de 300 mg de clopidogrel suivie d'une dose d'entretien de 75 mg.³⁰ Le risque d'hémorragie spontanée est augmenté dans la même mesure que lors de l'association de clopidogrel à un AVK ou une HBPM. Les patients traités avec cette association devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter les signes de saignement.
- L'association du rivaroxaban à l'AAS et au clopidogrel (trithérapie) a été autorisée dans les études TEV de phase III.²⁻⁶ La trithérapie a été évaluée dans l'étude ATLAS ACS TIMI 46³¹ (doses quotidiennes comprises entre 5 et 20 mg de rivaroxaban) et dans l'étude TIMI 51⁸ (doses de rivaroxaban de 5 et 10 mg par jour). Par rapport à l'association avec l'AAS seul, le risque d'une hémorragie spontanée sous trithérapie augmente significativement et s'accroît avec des doses plus élevées de rivaroxaban, augmentation comparable à celle constatée lors de l'association à un AVK. La dose de 2.5 mg 2x par jour utilisée dans la trithérapie destinée à la prévention secondaire après SCA (syndrome coronarien aigu) n'est pas homologuée en Suisse.
- L'administration simultanée de rivaroxaban et d'AAS et de clopidogrel doit être évitée dans la mesure du possible.
- Il n'existe pas de données cliniques quant à l'association du rivaroxaban au ticagrelor ou au prasugrel. Pour cette raison, une telle association devrait être évitée.

8. Contre-indications¹

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Grossesse et allaitement
- Hémorragie évolutive cliniquement significative
- Hépatopathie grave et insuffisance hépatique sévère associée à un risque hémorragique significativement majoré ainsi qu'une insuffisance hépatique légère ou modérée associée à une coagulopathie
- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse
- Maladie gastro-intestinale ulcéreuse
- Endocardite aiguë d'origine bactérienne

Le rivaroxaban ne devrait pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans, étant donné que la sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été investiguées chez ces patients.

9. Prise en charge d'une hémorragie chez un patient suspecté d'être sous rivaroxaban

9.1 Clarification

Quand et quelle dose de rivaroxaban le patient a-t-il pris la dernière fois? Pour être en mesure d'estimer la durée individuelle du temps d'exposition/l'exposition plasmatique du rivaroxaban voir aussi chapitre 2.

- Le patient est-il traité par des antiagrégants plaquettaires, AINS, puissants inhibiteurs du CYP3A4?
- Le patient présente-t-il une tendance hémorragique intrinsèque?
- Le patient présente-t-il une insuffisance hépatique ou rénale?

9.2 Analyses de laboratoire⁹

Quick/INR, TCA:

En cas de suspicion de prise de rivaroxaban, demander aussitôt un test chromogène anti-Xa (cf. chapitre 3).

Cave: un taux normal de Quick/INR ou TCA n'exclut pas la prise de rivaroxaban.

9.3 Mise en place du protocole hospitalier habituel en cas d'hémorragies

- Appliquer les mesures usuelles et les algorithmes thérapeutiques (chirurgie, substitution volémique etc.) pour l'hémostase d'une hémorragie évolutive. Lorsqu'une analyse de la concentration plasmatique (dosage de la concentration plasmatique) a été demandée, ne pas attendre le résultat, mais agir en fonction de la situation clinique.
- L'algorithme suivant est recommandé dans cet ordre (de manière échelonnée, si l'hémorragie ne s'arrête pas):
 1. Acide tranexamique (bolus initial de 1–2 g i.v.)
 2. Envisager la desmopressine (0.3 µg/kg – CAVE: hyponatrémie)
 3. Préparations de CCP¹ (20–50 UI/kg de PC ont été décrites dans la littérature), en particulier si une concentration de rivaroxaban a été dépistée dans le sang du patient.

L'effet de CCP sur les tests de coagulation chez les patients traités par le rivaroxaban (2 x 20 mg par jour, double dose standard) a été décrit.³² Une dose très élevée de CCP a normalisé aussi bien le TP que le potentiel de thrombine endogène. Il reste cependant à démontrer si les CCP permettent d'arrêter de manière efficace une hémorragie cliniquement évolutive sous rivaroxaban. Sur la base de la situation actuelle des données, il n'est pas possible de faire des recommandations concernant l'application de CCP.

Non recommandé: L'administration de PFC. La vitamine K ou la protamine n'influencent ni la concentration plasmatique ni l'action du rivaroxaban.¹

Le rivaroxaban ne peut pas être éliminé par hémodialyse.¹

9.4 Antidote

Un antidote contre les antagonistes du facteur Xa est en développement; il n'a toutefois pas encore obtenu l'homologation clinique.³³

Grâce à la courte demi-vie du rivaroxaban, l'effet anticoagulant diminue à peu près aussi rapidement que sous HBPM. Cela signifie que lors d'une durée d'exposition / d'une exposition plasmatique normale (voir aussi chapitre 2), seule une faible influence sur l'hémostase n'est à craindre après 14–16 h.

En comparaison: Chez les patients sous traitement par AVK, l'administration de Konakion[®] par voie i.v. (vitamine K) permet de normaliser l'INR en l'espace de 8–12 h,³⁴ ce qui correspond à l'intervalle de temps durant lequel l'effet du rivaroxaban s'estompe après l'arrêt du traitement.²²

Pour être en mesure d'estimer la durée d'exposition / l'exposition plasmatique individuelle du rivaroxaban, voir aussi chapitres 2 et 3.

10. Abréviations

AAS = Acide acétylsalicylique
ACO = Anticoagulation orale
AVC = Accident vasculaire cérébral
AVK = Antagoniste de la vitamine K (Marcoumar®, Sintrom®)
CCP = Concentrés du complexe de prothrombine
ClCr = Clairance de la créatinine
DAP = Double antiagrégation plaquettaire
EP = Embolie pulmonaire
FAnv = Fibrillation auriculaire non valvulaire
HBPM = Héparine de bas poids moléculaire
PC = Poids corporel
PFC = Plasma frais congelé
TEV = Thromboembolie veineuse
TVP = Thrombose veineuse profonde

11. Références

1. Information professionnelle Xarelto®, Suisse, (mise à jour mars 2014), www.swissmedinfo.ch
2. Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip Arthroplasty; NEJM 2008; (26): 2765–75.
3. Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus shortterm enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial; Lancet 2008; online June 25th.
4. Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty; NEJM 2008; (26): 2776–86.
5. Turpie AGG et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4) : a randomised trial; Lancet 2009; 373:1673–80.
6. The EINSTEIN investigators, Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism, NEJM 2011; 363; 26:2499–510.
7. Patel MR et al., Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, NEJM 2011; 365: 883–91.
8. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Brun N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012 Jan 5;366(1):9–19. Epub 2011 Nov 13.
9. Asmis LM, et al., Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests A study in 9 Swiss laboratories, Thromb Res 2011; doi:10.1016/j.thromres.2011.06.031.
10. Information professionnelle énoxaparine, www.swissmedinfo.ch.
11. Kubitzka D et al., Investigation of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions Between Rivaroxaban and Enoxaparin in Healthy Male Subjects. Clin. Pharmacol. in Drug Development 2(3) 270–277 (2013).
12. Mueck W et al., Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. Review in Clin Pharmacokinet 2014; 53:1-16.
13. Information professionnelle Phénprocoumone, Suisse, www.swissmedinfo.ch
14. Information professionnelle Acénocoumarol, Suisse, www.swissmedinfo.ch
15. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects Curr Med Res Opin 2008; 24:2757–65.
16. Lehmann T et al., Massive human rivaroxaban overdose. Thrombosis and Haemostasis 2014; 112.4:1–3.
17. Samama MM, Contant G, Perzborn E, et al., Measurement of rivaroxaban plasma concentrations using cali-

brators and controls – results of the prothrombin time and the antifactor Xa chromogenic assay field trial, J Thromb Haemost 2011;9 (Suppl S2):P-TH-206.

18. Samama MM, Amiral J, Guinet C et al. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma Thromb Haemost 2010; 104: 1078–9.
19. Barrett Y C, et al., Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti Xa assay is preferable to prothrombin time assays, Thromb Haemost 2010; 104: 1263–1271.
20. Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor, Thromb Haemost 2010; 103: 815–25.
21. Mueck W et al., Rivaroxaban, Population Pharmacokinetic Analysis in Patients Treated for Acute Deep-Vein Thrombosis and Exposure Simulations in Patients with Atrial Fibrillation Treated for Stroke Prevention, Clin Pharmacokinet 2011: 50 (10); 675–686.
22. Mani H, et al., Rivaroxaban differentially influences ex vivo coagulation assays based on administration time, Thromb Haemost 2011; 106: 156-64.
23. Merriman E, Kaplan Z, Butler J et al. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing Thromb Haemost 2011; 105:doi:10.1160/TH10-08-0511.
24. Mills R et al. Initiation of rivaroxaban following low molecular weight heparin for thromboprophylaxis after total joint replacement. Thrombosis Research 130 (2012) 709–715.
25. Information professionnelle fondaparinux, www.swissmedinfo.ch
26. Beyer-Westendorf J et al., Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehf557
27. Patel M et al. Outcomes of Discontinuing Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation. Analysis From the ROCKET AF Trial. J Am Coll Cardiol 2013; 61:651–8.
28. Nutescu E., et al., Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. J Thromb Thrombolysis 2011; 31: 326–43.

29. Davidson BL, Lensing AWA, Brenner B et al., Anticoagulation and bleeding: the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, or other platelet aggregation inhibitors, J Thromb Haemost 2011; 9 (Suppl S2): P-TH-280.
30. Kubitzka D et al., Effect of Co-Administration of Rivaroxaban and Clopidogrel on Bleeding Time, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics: A Phase I StudyPharmaceuticals 2012, 5, 279-296; doi:10.3390/ph5030279
31. Mega JL, et al. ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blind, phase II trial. Lancet. 2009; 374:29–38.
32. Eerenberg ES, et al., Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate / Clinical Perspective: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects Circulation, 2011;124:1573-1579.
33. Siegal DM et al., Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2413-24.
34. Lubetsky A, et al., Comparison of oral vs intravenous phytonadione (Vit K) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Arch Intern Med; 2003; 163:2469–73.
35. Mills R, et al. Initiation of Rivaroxaban following low molecular weight heparin for prophylaxis of venous thromboembolism: the Safe, Simple Transition study, ISTH 2011, Kyoto, J Thromb Haemost 2011; 9 (Suppl S2): P-TH-285.
36. Rosencher N, et al., Incidence of neuraxial haematoma after total hip or knee surgery: RECORD programme (rivaroxaban vs. enoxaparin). Acta Anaesthesiol Scand 2013; 57: 565–572.
37. Kubitzka et al. Effect of Co-Administration of Rivaroxaban and Clopidogrel on Bleeding Time, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics: A Phase I Study. Pharmaceuticals 2012, 5, 279-296
38. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nature Medicine published online 3 March 2013; doi:10.1038/nm.3102.

Information professionnelle abrégée de Xarelto® (rivaroxaban): Inhibiteur direct du facteur Xa C: Comprimés pelliculés contenant 10, 15 et 20 mg de rivaroxaban I: a) Prévention des thromboses lors d'interventions orthopédiques majeures des extrémités inférieures, p.ex. pour une prothèse de hanche ou de genou. b) Traitement de l'embolie pulmonaire (EP) et de la thrombose veineuse profonde (TVP) ainsi que prévention des récurrences de TVP et d'EP c) Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques en présence d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. P: a) 10 mg 1x par jour. b) 15 mg 2x par jour les 21 premiers jours, puis 20 mg 1x par jour. c) 20 mg 1x par jour; en cas de ClCr de 15 à 49 ml/min: 15 mg 1x par jour. Prise de la dose de 15 ou de 20 mg pendant un repas. CI: Hypersensibilité aux composants, endocardite bactérienne aiguë, hémorragies cliniquement significatives, hépatopathie/insuffisance hépatique (IH) sévère avec risque hémorragique significativement accru, légère IH avec coagulopathie, insuffisance rénale (IR) nécessitant une dialyse, ulcère gastro-intestinal aigu ou maladie GI ulcéreuse, grossesse, allaitement. MG: Co-médication (voir «IA»), âge <18 ans, prothèse valvulaire, médicaments influençant l'hémostasie. PR: IR (ClCr de 15 à 29 ml/min) ou IR en association avec des médicaments faisant augmenter le taux plasmatique de Xarelto®, risque accru d'hémorragies incontrôlées et de diathèse hémorragique, AVC hémorragique récent, hémorragie intracranienne ou intracérébrale, ulcère GI/maladie GI ulcéreuse récents, hypertension sévère non contrôlée, rétinopathie vasculaire, anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracérébrales, chirurgies cérébrales, oculaires ou oculaires récentes, antécédents de bronchiectasie ou d'hémorragie pulmonaire, ponction et anesthésie rachidiennes, l'administration doit être arrêtée au moins 24 h avant le procédé invasif/intervention chirurgicale, administration simultanée de médicaments influençant l'hémostasie. EI fréquents: Hémorragies, anémie, vertige, céphalées, saignements oculaires, hématomes, épistaxis, hémoptysie, nausées, constipation, diarrhées, taux accru d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), prurit, éruption cutanée, douleurs des extrémités, fièvre, œdème périphérique, asthénie. IA: Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et de la P-gp (ritonavir, kétoconazole), inducteurs puissants du CYP 3A4 et de la P-gp (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis), médicaments influençant l'hémostasie. Prés.: 10 et 30 cpr. pell. de 10 mg; 14, 28 et 98 cpr. pell. de 15 et de 20 mg; boîtes cliniques corr. de 10x 1 cpr. pell. (b), admis aux caisses. Pour de plus amples informations: voir www.swissmedinfo.ch. Distribution: Bayer (Suisse) SA, Grubenstr. 6, 8045 Zurich. L.CH.MKT.HC.01.2016.0804-DE/FR/IT

