

# Intoxication au rivaroxaban

ISABELLE BUREAU, INTERNISTE HDL  
FELLOW EN MALADIES THROMBO-EMBOLIQUES  
HÔPITAL GÉNÉRAL JUIF DE MONTRÉAL  
UNIVERSITÉ MCGILL  
SSVQ 20 NOVEMBRE 2015





# Conflit d'intérêt

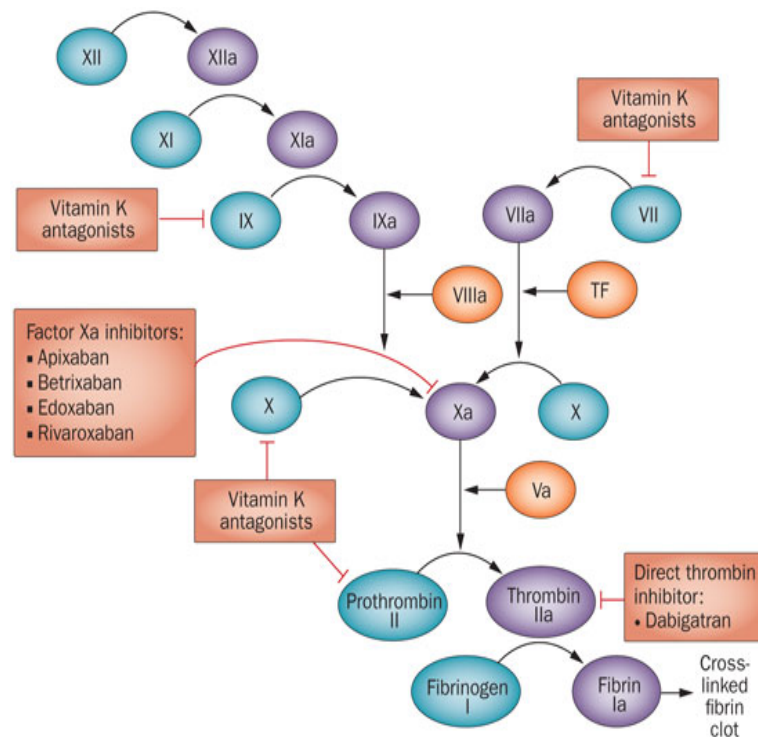
COMITÉ CONSULTATIF: BAYER

# Objectifs

1. Décrire la pharmacodynamique du rivaroxaban en cas d'intoxication
2. Revoir la prise en charge en cas de saignement relié aux anticoagulants oraux directs
3. Discuter d'un nouvel antidote spécifique à l'étude

# Pharmacocinétique lors prise à dose thérapeutique

- ▶ Inhibiteur direct du facteur Xa
- ▶ Pic d'action: 2 à 4 heures
- ▶ Biodisponibilité par voie orale
  - ▶ 10 mg: 80-90%
  - ▶ 20 mg: 66% à jeun et ~ 95% lorsque pris avec nourriture
- ▶ 33% excrétion par voie rénale
- ▶ 92-95% lié aux protéines
- ▶ Demi-vie d'élimination
  - ▶ 5 à 9 hres chez les plus jeunes
  - ▶ 11 à 13 hres chez sujet âgé



# Cas clinique

- ▶ H 78 ans
- ▶ Antécédents:
  - ▶ Fibrillation auriculaire
  - ▶ Diabète de type 2
  - ▶ Hypertension artérielle essentielle
  - ▶ Syndrome apnée-hypopnée du sommeil
- ▶ Se présente à l'urgence 7 heures après l'ingestion intentionnelle de 20 co de **rivaroxaban** 20 mg (**400 mg**) et 150-200 mg d'Oxycodone

# Cas clinique

- ▶ Examen physique
  - ▶ Alerte
  - ▶ Poids 102 kg
  - ▶ TA 143/84, FC 106 irrégulière, sat 99% AA
- ▶ Laboratoires initiaux (8 heures post ingestion)
  - ▶ Hb 137 Plaq 211 ALT 28 Bili totale 17
  - ▶ Créatinine 75  $\mu$  mol/L; clairance de la créatinine 105 ml/min (Cockcroft-Gault)
- ▶ TDM cérébral: aucun saignement

# Plusieurs questions...

- ▶ Qu'arrive-t-il à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamique?
- ▶ Comment monitorer l'effet anticoagulant?
- ▶ Quand et avec quoi renverser l'effet anticoagulant?
- ▶ Quand est-il sécuritaire de reprendre l'anticoagulant?

# Prise en charge?

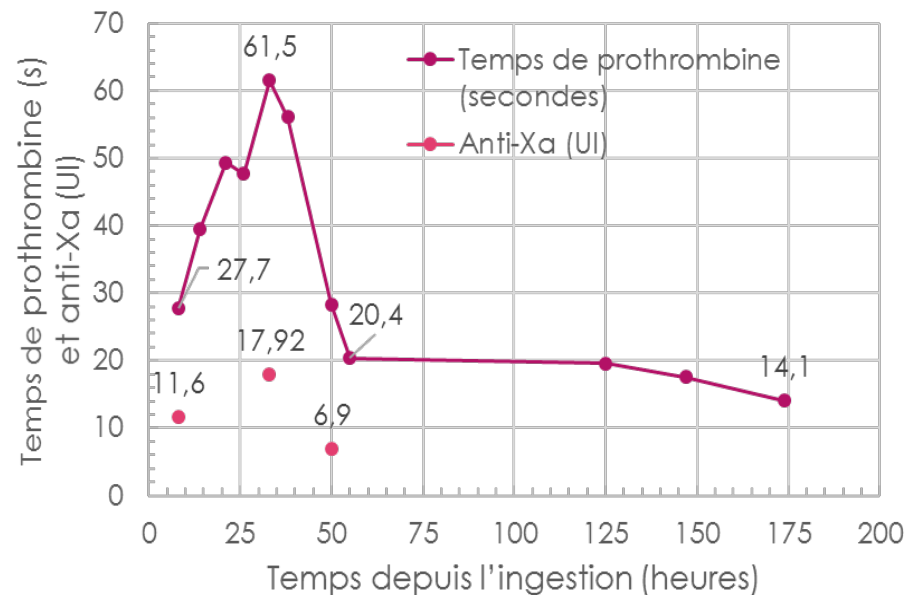
- ▶ Étant donné la stabilité du patient
  - ▶ Observation clinique et mesure sériée des paramètres de la coagulation
  - ▶ Aucun "antidote" donné (charbon activé, acide tranéxamique, concentré de facteurs)
- ▶ Tests disponibles:
  - ▶ Temps de prothrombine (TP) (Normal: 11.5-14.5 sec)
    - ▶ mesuré par réactif Neoplastin CI plus 10 de Diagnostica Stago
  - ▶ Anti-Xa (Normal: 0.60-1.00 UI)
    - ▶ mesuré par réactif Sta®-Liquid antiXa 4 de Diagnostica Stago




# Mesures sériées des paramètres de la coagulation

- ▶ TP mesuré aux 4-6 heures pour 48 heures puis une fois par jour
- ▶ 8 heures post ingestion:
  - ▶ TP 27.7 sec
- ▶ 32.5 heures post ingestion
  - ▶ TP maximal 61.5 sec
- ▶ 55 heures post ingestion
  - ▶ TP 20,4 sec puis plateau
  - ▶ Retour à la normale au Jour 7 post ingestion

Graphique 1: Évolution du temps de prothrombine et de l'anti-Xa en fonction du temps depuis ingestion





# Pharmacodynamique du rivaroxaban en cas d'intoxication

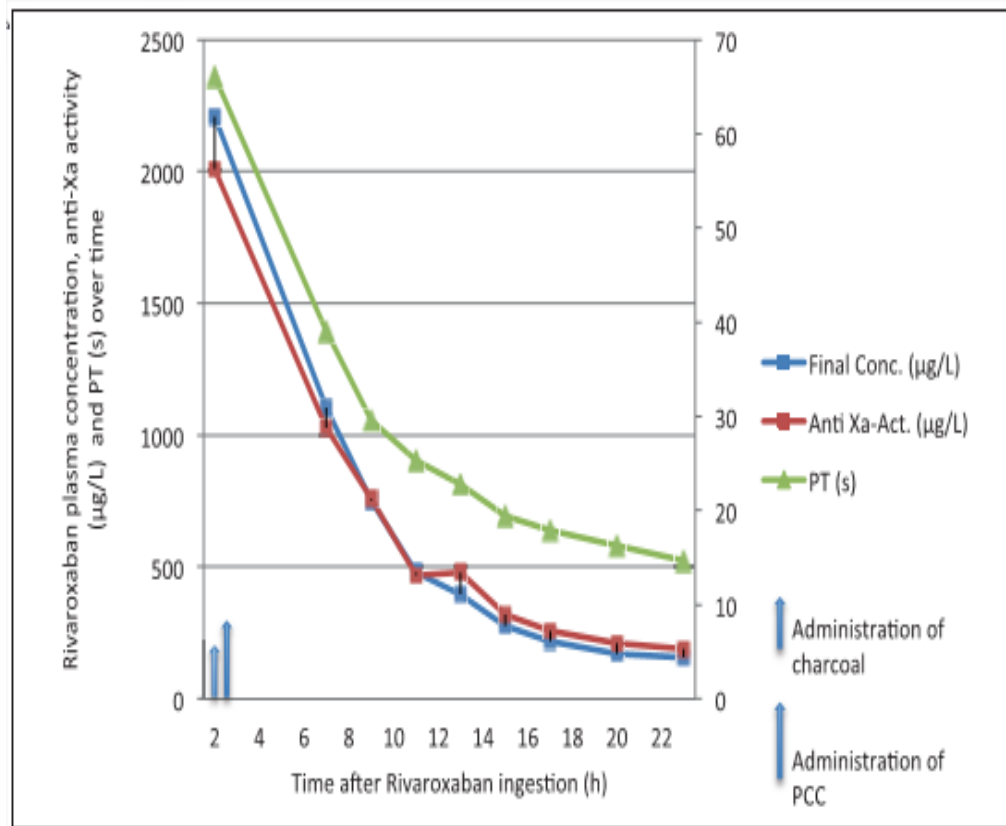
OBJECTIF 1

## Revue de la littérature 1 de 2

- ▶ H63 – 1960 mg de rivaroxaban (FA), avec diazepam, quetiapine et zolpidem
- ▶ Créatinine 104; clairance créatinine 85 ml/min
- ▶ 3 heures post-ingestion: charbon activé 1g/kg
- ▶ 4.5 heures post-ingestion: PCC 2000 UI (18 UI/kg)
- ▶ Aucun saignement

## Figure 1: Course of rivaroxaban plasma concentration.

Rivaroxaban plasma concentration measured by antiFXa assay (red), by HPLCMS/MS (blue) and prothrombin time (green) over 24 h after ingestion of an oral overdose. s = second, L = liter, h = hour.



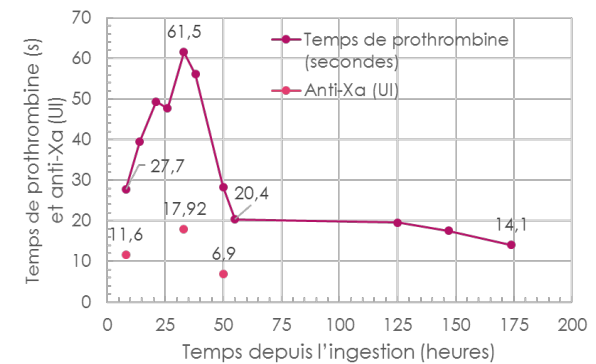
**Tmax entre 2-4 heures post-ingestion**

**Cmax 2200 ug/L**

**Demi-vie non modifiée**

**TP normalisé 48 heures post-ingestion**

Graphique 1: Évolution du temps de prothrombine et de l'anti-Xa en fonction du temps depuis ingestion



# Revue de la littérature 2 de 2

- ▶ H42 – 1400 mg de rivaroxaban (TEV récidivantes), avec acétaminophène, codéine, Benadryl®, lorazepam et naproxen
- ▶ Créatinine 100
- ▶ 5 h post ingestion:
  - ▶ Acide tranéxamique 1g IV
  - ▶ Octaplex 3000 UI (20 UI/kg)
- ▶ **Tmax non prolongé** et  $T_{1/2}$  similaire
- ▶ **TP normalisé 37 heures post ingestion**
- ▶ Aucun saignement

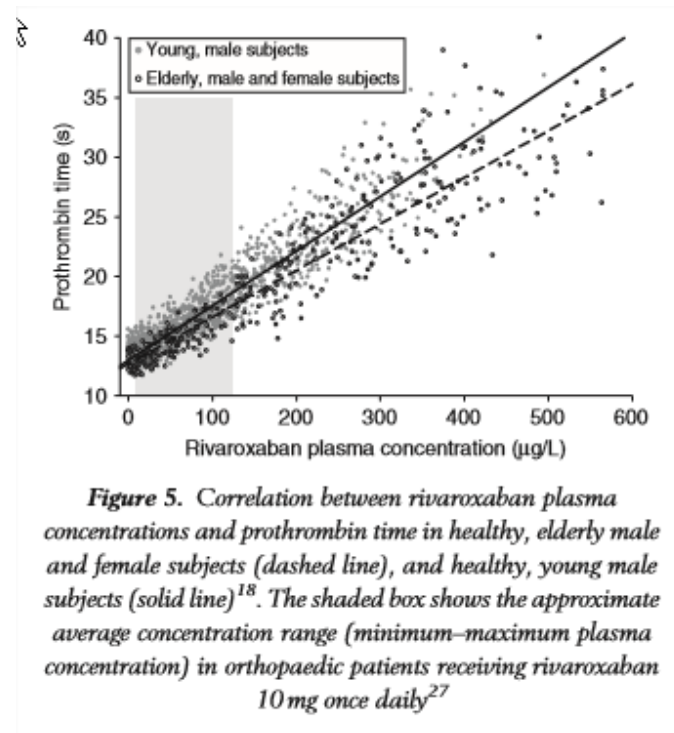
**Table 1** Results of coagulation tests according to time since ingestion of last dose of rivaroxaban

Time after ingestion (h)	PT (s) (N: 11–15 s)	APTT (s) (N: 22–35 s)	LMWH anti-Xa level (U mL <sup>-1</sup> )
5	29.1	46	11.76*
11	20.5	37	5.76
19	15.8	Not done	2.20
37	13.3	20	0.56

\*This blood sample was drawn prior to administration of tranexamic acid and prothrombin complex concentrate, but stored at room temperature and processed 12 h after being drawn which may have resulted in a falsely low level.

# Mesure de l'effet anticoagulant du rivaroxaban

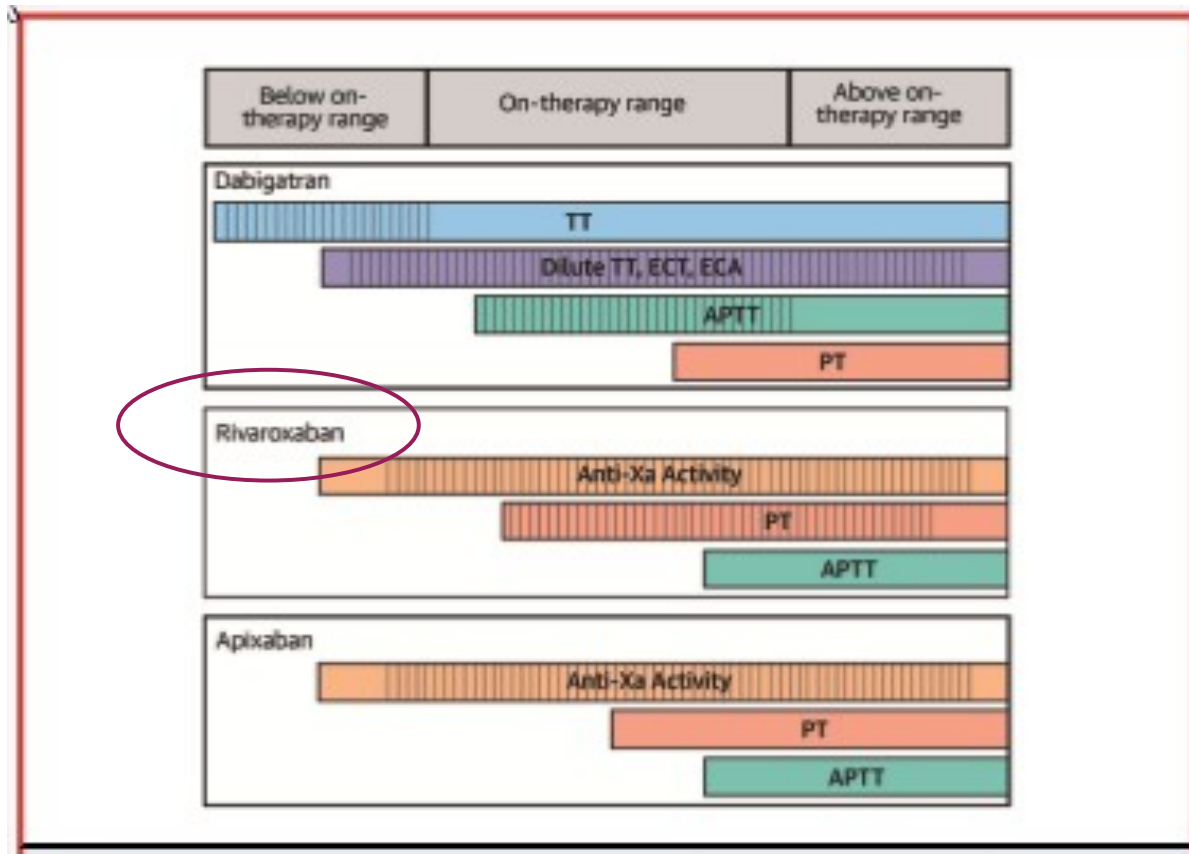
- ▶ Gold standard:
  - ▶ Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)
- ▶ Un bon test devrait...
  - ▶ Bonne corrélation avec plusieurs niveaux plasmatiques (sous, supra ou thérapeutique)
  - ▶ Suffisamment sensible pour détecter une concentration minimale cliniquement significative
  - ▶ Disponible 24/7 et rapidement exécuté




# Mesure de l'activité anti-Xa

- ▶ Anti-Xa calibré spécifiquement pour rivaroxaban
  - ▶ Mesure quantitative
  - ▶ Bonne relation linéaire avec niveaux plasmatiques de rivaroxaban ( $r^2$ : 0.95-1.00)
- ▶ Anti-Xa calibré pour HBPM
  - ▶ Mesure qualitative
  - ▶ Relation linéaire moindre avec les niveaux plasmatiques de rivaroxaban

# Utilité des paramètres standards de la coagulation



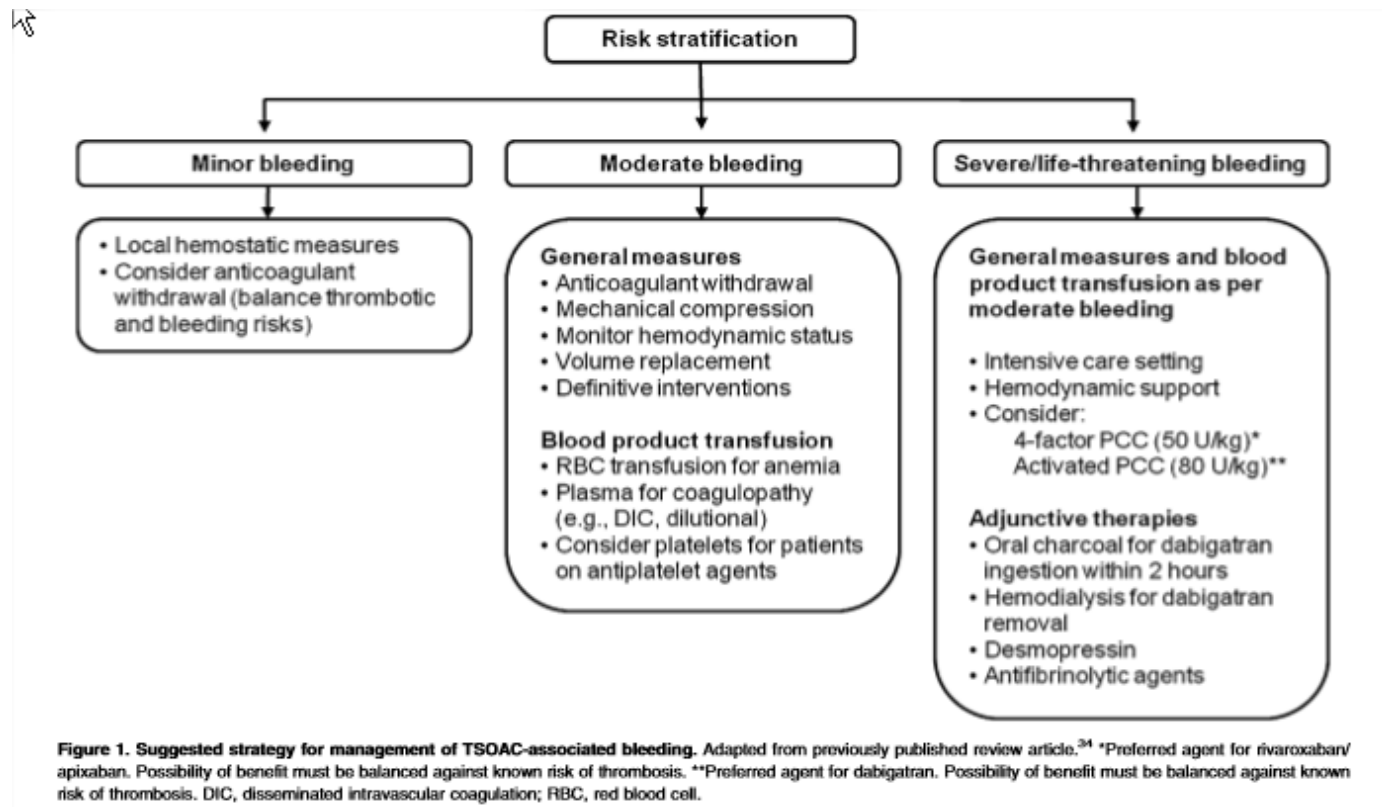




# Revoir la prise en charge en cas de saignement relié aux anticoagulants oraux directs

OBJECTIF 2

# Prise en charge en cas de saignement lié aux NACO



# Stratégies pour renverser l'effet anticoagulant - 1


- ▶ Réduire absorption
  - ▶ Rivaroxaban ne se lie pas au charbon activé
  - ▶ Absorption rapide donc lavage gastrique inutile sauf si immédiatement post-ingestion
- ▶ Retrait du médicament en circulation
  - ▶ Hautement lié aux protéines le rendant non dialysable
- ▶ Augmenter excrétion rénale (1/3 inchangé dans urine)
  - ▶ Favoriser une bonne hydratation et éviter hypotension
- ▶ Inactiver le médicament
  - ▶ Andexanet

# Stratégies pour renverser l'effet anticoagulant - 2

- ▶ Augmenter la concentration du facteur X ou améliorer la cascade de la coagulation

Table 4. Comparison of Reversal Strategies

Drug	Ex Vivo Model	Animal Model	Human Volunteers
Rivaroxaban			
PCC	Demonstrated some improvement in PT, clotting time, and thrombin potential but not as effective as aPCC or rFVIIa. <sup>33</sup> Different studies demonstrated no change <sup>34</sup> or only improvement in thrombin generation <sup>35</sup>	Reduced PT and bleeding time in rats and baboons <sup>36</sup>	Improvement in laboratory parameters including PT and thrombin potential <sup>26,27</sup> Four factor concentrate reduces the PT >3 factor but 3 factor improves thrombin generation more <sup>37</sup>
aPCC	Demonstrated the most effective reversal of PT, clotting time, and thrombin potential compared with aPCC and rFVIIa <sup>33</sup>	Reduced PT and bleeding time in rats and baboons <sup>36</sup>	Improvement in laboratory parameters including PT and thrombin potential <sup>26,28</sup>
rFVIIa	Some correction of thrombin generation <sup>33,40</sup> and clotting time	Reduced PT and bleeding time in rats and baboons <sup>36</sup>	Improvement in laboratory parameters including PT and thrombin potential <sup>26,28</sup>



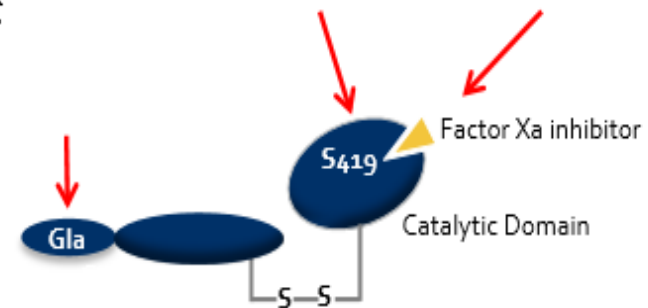
# Discuter d'un nouvel antidote spécifique à l'étude

OBJECTIF 3

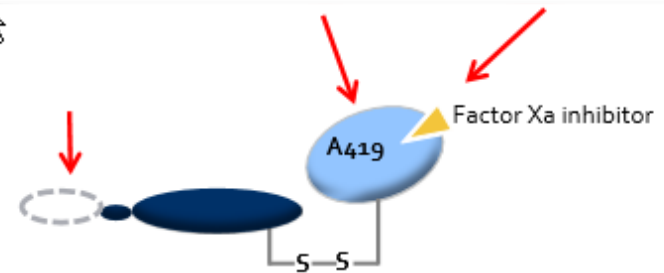
# Andexanet alpha

Portola Pharmaceuticals

- ▶ Molécule de fXa humaine modifiée
- ▶ Haute affinité pour l'anti-Xa, sans activité catalytique
- ▶ En se liant de façon compétitive à l'anti-Xa, il diminue la concentration non liée de l'anti-Xa, permettant ainsi au fXa natif de s'intégrer à la cascade de la coagulation



**Factor Xa**



**Andexanet**

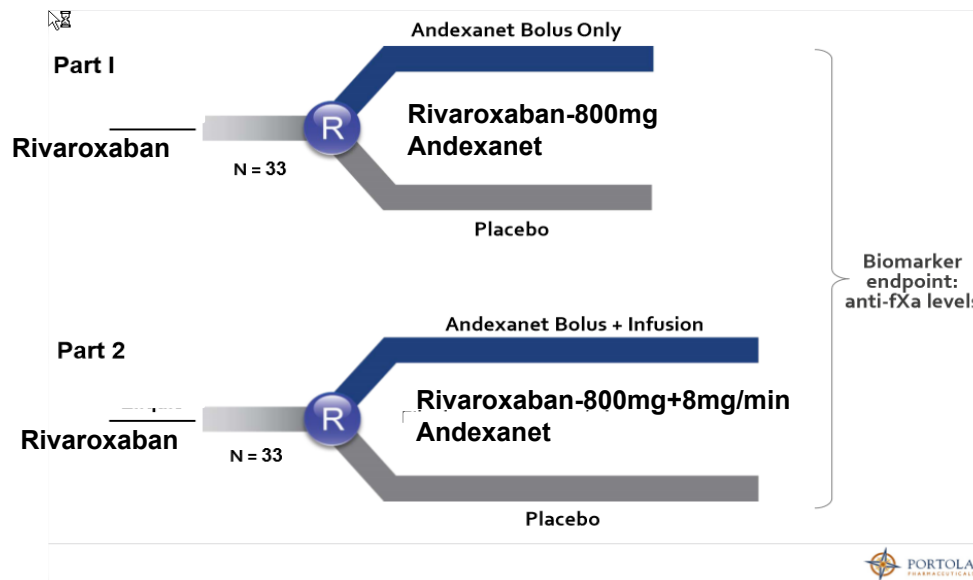
# ANNEXA™



## Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of fXa Inhibitors

ANNEXA-**R**: Rivaroxaban

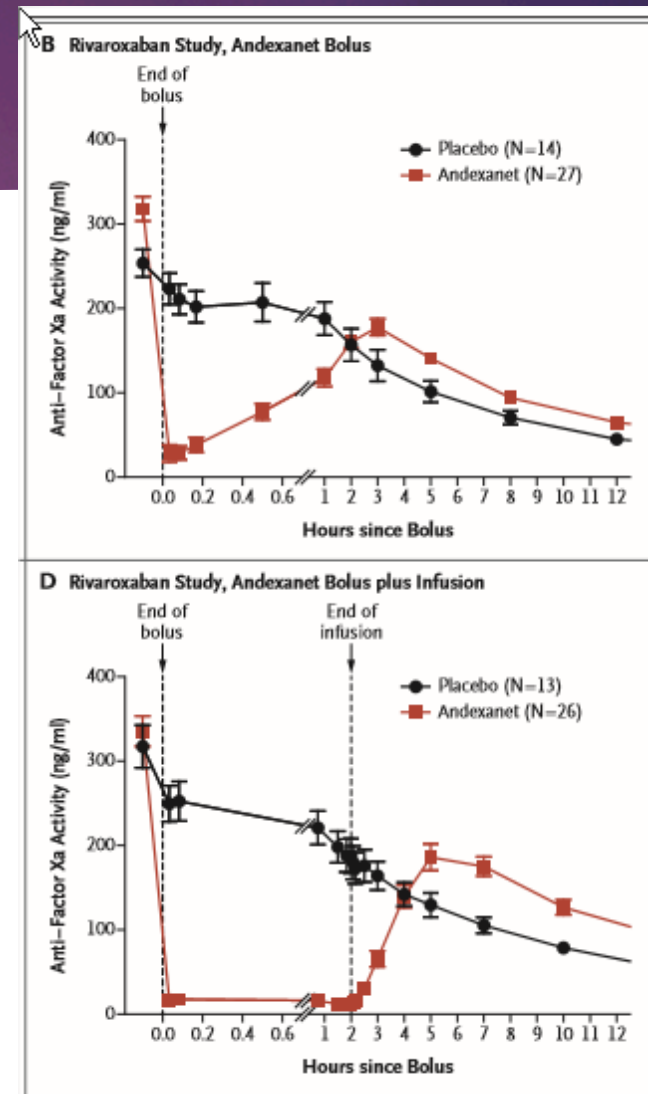
ANNEXA-**A**: Apixaban



Issue primaire: changement dans l'activité du facteur Xa, laquelle est une mesure de l'inhibition du fXa par l'anticoagulant

# ANNEXA™ - R

- ▶ Activité anti-fXa a été réduite par 92% vs 18% ( $p < 0,001$ ), 2 à 5 min après la fin du bolus
- ▶ Les effets ont été maintenus lors de la perfusion d'andexanet
- ▶ Aucun événement adverse sérieux





# Étude en cours

- ▶ *Prospective, Open-Label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding*
- ▶ Étude de Phase 3, USA et Canada (Hamilton), subventionnée par Portola Pharmaceuticals
- ▶ Recrutement de 270 patients de Janvier 2015 - Novembre 2022
- ▶ Issue primaire:
  - ▶ Evaluer efficacité prohémostatique de l'andexanet chez pts avec saignement majeur, tel que démontré par diminution de l'activité anti-fXa.

# Retour sur le cas clinique

- ▶ Premier cas décrit d'intoxication au rivaroxaban sans utilisation d'agents prohémostatiques
- ▶ Tmax retardé à 33 heures post-ingestion, tel que mesuré par le TP
  - ▶ Pharmacobezoar?
  - ▶ Gastroparésie diabétique?
  - ▶ Coingestion de narcotiques qui retarde la vidange gastrique?
- ▶  $T_{1/2}$  prolongée
  - ▶ Âge?
  - ▶ Conséquence de l'absorption retardée?

# Conclusion

- ▶ Rivaroxaban a un profil pharmacocinétique prédictible lors de prise à dose thérapeutique
- ▶ En cas de surdosage, la pharmacocinétique pourrait être modifiée dans certains cas spécifiques
  - ▶ Nombre de comprimés ingérés
  - ▶ Âge et comorbidités du patient
  - ▶ Coingestion
- ▶ Le temps de prothrombine, combiné à la mesure de l'anti-Xa, idéalement spécifique pour le rivaroxaban, sont les tests les plus adéquats pour mesurer l'effet anticoagulant
- ▶ En cas de surdosage sans saignement, un monitoring clinique et biochimique sérié fut adéquat dans le cas précédemment décrit



## Remerciements:

Dr Vicky Tagalakis et toute l'équipe de  
l'Hôpital Général Juif  
Louis-Étienne Marchand, pharmacien  
HDL

MERCI DE VOTRE ATTENTION!