



## ÉDOXABAN (LIXIANA<sup>MD</sup>)

### OBJECTIF

Donner un aperçu du mode d'action, des indications approuvées, des schémas posologiques et des effets indésirables de l'édoxaban

### MODE D'ACTION

L'édoxaban est un inhibiteur du facteur Xa qui s'administre par voie orale. En se liant de manière réversible au site actif du facteur Xa, il atténue la formation de thrombine et réduit ainsi la formation de fibrine.

### INDICATIONS

Au Canada, l'emploi de l'édoxaban est approuvé pour les indications suivantes :

- prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui sont de bons candidats pour une anticoagulothérapie orale;
- traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) (thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP]);
- prévention continue des récurrences de TVP et d'EP.

### POSOLOGIE

- L'édoxaban doit être utilisé avec prudence en cas de clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30 mL/min; précisons toutefois que la Food and Drug Administration (FDA) autorise son utilisation dès lors que la ClCr est supérieure à 15 mL/min. L'édoxaban ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou allaitantes ni aux patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. Une étude visant à comparer l'édoxaban à la daltéparine pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer évolutif est en cours. D'ici à ce que les résultats de cette étude soient disponibles, il est déconseillé d'administrer de l'édoxaban à ces patients en première intention.
- **Prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire :** La posologie de l'édoxaban est de 60 mg 1 fois par jour (f.p.j.). La dose doit être réduite à 30 mg 1 f.p.j. en présence de n'importe laquelle des caractéristiques suivantes : insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-50 mL/min), poids corporel  $\leq$  60 kg ou utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (tels que l'érythromycine, la cyclosporine, la dronédarone, la quinidine ou le kétoconazole). Aucun réglage posologique ne s'impose chez les patients qui prennent de l'amiodarone ou du vérapamil. L'édoxaban ne subit qu'une biotransformation hépatique minime, assurée par les isoenzymes du

cytochrome P450 (CYP), mais il ne doit pas être utilisé en association avec des inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P (p. ex., phénytoïne, rifampine, phénobarbital et carbamazépine).

- **Traitement de courte durée de la TVP ou de l'EP** : Les patients peuvent passer à l'édoxaban (60 mg 1 f.p.j.) après avoir suivi une anticoagulothérapie parentérale initiale (p. ex., héparine, héparine de bas poids moléculaire ou fondaparinux) d'au moins 5 jours. La dose doit être réduite à 30 mg 1 f.p.j. en présence de n'importe laquelle des caractéristiques suivantes : insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-50 mL/min), poids corporel  $\leq$  60 kg ou utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (tels que l'érythromycine, la cyclosporine, la dronédarone, la quinidine ou le kétoconazole). L'édoxaban ne subit qu'une biotransformation hépatique minime, assurée par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), mais il ne doit pas être utilisé en association avec des inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P (p. ex., phénytoïne, rifampine, phénobarbital et carbamazépine).
- **Prévention continue des récurrences de TVP et d'EP** : Il faut poursuivre le traitement par l'édoxaban à la même dose. On ignore s'il est possible de réduire celle-ci après 6 mois de traitement.

## **SURVEILLANCE**

Nul besoin d'effectuer régulièrement des examens de laboratoire à des fins de surveillance. Il se peut que le temps de prothrombine (rapport international normalisé) et le temps de céphaline activée soient normaux chez les patients sous édoxaban. En fait, ces deux paramètres ne permettent pas de mesurer l'activité anticoagulante de l'édoxaban de manière fiable. Certains laboratoires disposent de méthodes de mesure spécifiques de l'activité anti-Xa et d'étalons propres à l'édoxaban qui permettent de déterminer la concentration plasmatique de cet agent. Cela dit, soit ces méthodes n'ont pas été validées par tous les établissements et ne sont pas considérées comme étant « sécuritaires », soit on n'a pas encore établi de marge thérapeutique. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les méthodes de mesure spécifiques, veuillez consulter le guide clinique *AOD (ou NACO) – Tests de coagulation*.

Il n'est peut-être pas nécessaire d'effectuer régulièrement des examens de laboratoire pour surveiller l'activité de l'édoxaban en cas d'utilisation prolongée de cet agent, mais il est essentiel de procéder à des évaluations cliniques périodiques visant à établir le degré d'adhésion thérapeutique et à l'accroître au besoin, à passer en revue les maladies concomitantes et à informer le patient. En outre, il est recommandé dans la plupart des cas d'évaluer la ClCr tous les ans, voire plus souvent si elle était anormale au départ.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'hémorragie est l'un des principaux effets indésirables de l'édoxaban. L'utilisation concomitante d'un antiagrégant plaquettaire ou d'un autre type d'anticoagulant accroît ce risque. Il faut éviter

d'administrer de l'édoxaban aux patients qui sont porteurs d'un cathéter épidural à demeure ou qui viennent de subir une ponction rachidienne afin de réduire le risque d'hématome épidural ou rachidien. Par ailleurs, l'utilisation concomitante de certains médicaments est susceptible d'entraîner une augmentation ou une diminution de la concentration de l'édoxaban (voir Interactions médicamenteuses).

## **PRISE EN CHARGE PÉRIOPÉRATOIRE**

Voir le guide *AOD (ou NACO) – Prise en charge périopératoire*.

## **CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

**Grossesse et allaitement** : L'édoxaban ne doit pas être utilisé durant la grossesse parce qu'il traverse la barrière placentaire. Il faut également éviter d'administrer cet agent aux femmes qui allaitent, puisqu'on ne sait pas au juste s'il est excrété dans le lait maternel.

**Insuffisance rénale et hépatique** : Les éléments d'information dont on dispose sur l'emploi de l'édoxaban chez les patients dont la ClCr est inférieure à 30 mL/min et ceux qui ont une insuffisance hépatique associée à une coagulopathie sont limités. Par conséquent, il faut éviter d'administrer de l'édoxaban à ces patients.

**Interactions médicamenteuses** : L'utilisation concomitante d'édoxaban et d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) est à éviter. Les patients qui prennent un inhibiteur puissant de la P-gp sont exposés à un risque accru d'hémorragie. Parmi les inhibiteurs concernés, mentionnons à titre d'exemple les antifongiques azolés (p. ex., itraconazole, kétoconazole), les antibiotiques de la classe des macrolides (p. ex., clarithromycine, érythromycine) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., ritonavir).

**Risque d'hémorragie** : Il n'existe pas d'antidote de l'édoxaban. Les stratégies de prise en charge des hémorragies sont décrites dans le guide *AOD (ou NACO) – Prise en charge des hémorragies*.

**Enfants** : Il est déconseillé d'utiliser l'édoxaban chez les enfants tant que les études en cours n'auront pas permis d'établir les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que les marges d'efficacité et d'innocuité de cet agent chez cette population de patients. Dans la mesure du possible, la prise en charge d'un enfant atteint de thromboembolie doit être confiée à un pédiatre expérimenté en la matière. Sinon, il est recommandé de faire appel à un néonatalogue ou à un pédiatre ainsi qu'à un hématalogue pour adultes ou pour enfants.

## **AUTRES GUIDES CLINIQUES PERTINENTS DE THROMBOSE CANADA**

- *AOD (ou NACO) – Tests de coagulation*
- *AOD (ou NACO) – Comparaison et foire aux questions*
- *AOD (ou NACO) – Prise en charge des hémorragies*
- *AOD (ou NACO) – Prise en charge périopératoire*
- *Prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire*

- *Thromboprophylaxie – Chirurgie orthopédique*

## RÉFÉRENCES

Buller HR, Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-1415.

Giugliano RP, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-2104.

Raskob G, *et al.* Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Hematol* 2016;3(5):e228-e236.

Stacy ZA, *et al.* Edoxaban: A comprehensive review of the pharmacology and clinical data for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Cardiol Ther* 2015;5(1):1-18.

Weitz JI, *et al.* Incorporating edoxaban into the choice of anticoagulants for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2016;115(2):257-270.

**Date de la version : 14 mars 2017**

*Il est à noter que l'information contenue dans le présent guide ne doit pas être interprétée comme étant une solution de rechange aux conseils d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Si vous avez des questions précises sur un problème d'ordre médical, quel qu'il soit, vous devez consulter votre médecin ou un autre professionnel de la santé. En somme, vous ne devriez jamais reporter une consultation médicale, faire abstraction des conseils de votre médecin, ni mettre fin à un traitement médical sur la base de l'information contenue dans le présent guide.*