



# PHARMACOCINÉTIQUE POST- CHX BARIATRIQUE

Michelle Bernard-Genest, B.Pharm, M.Sc  
Pharmacienne – IUCPQ  
Professeur de clinique – Faculté de pharmacie  
Université Laval



*Symposium de  
chirurgie bariatrique  
IUCPQ*

*15-16 octobre 2015*

## Recommandations Contraception et Anticoagulation

# + Objectifs

- Réviser les données sur la contraception post chirurgie bariatrique
- Réviser les données sur les NACOs et le Coumadin post chirurgie bariatrique



# Introduction

## Pharmacocinétique des Rx post- chirurgie bariatrique

- **Chirurgie restrictive pure (Ex. : gastrectomie)**
  - Pas d'impact pour la plupart des médicaments
  - Absorption possible au niveau de l'estomac de certains médicaments
  - $\uparrow$  du pH =  $\downarrow$  solubilité de certains Rx
- **Pharmacocinétique modifiée chez les pts post-chirurgie mixte (restriction et malabsorption)**
  - $\downarrow$  temps de contact et  $\downarrow$  de la surface de contact
  - Peut donc réduire l'absorption de certain Rx

# + Contraception/ Grossesse

## ■ Chez pte sans chirurgie : ↑ de la fertilité possible avec la perte de poids

(Normalisation du cycle menstruel, ↓ du SOPK, ↑ de l'estime de soi, etc.)

## ■ Pour éviter certaines complications

- Attendre jusqu'à **1 an** avant de prévoir une grossesse après une **gastrectomie pariétale seule**
- Attendre jusqu'à **2 ans** après une **dérivation biliopancréatique (DBP)** ou un **dérivation gastrique (GBP)**
  - \* Selon l' ACOG (American College of obstetricians and Gynecologists):
    - Attendre entre 12 et 18 mois
    - Risque de dénutrition du fœtus
    - Cas dans la littérature d'avortements spontanés, de naissances prématurées si grossesses si < 18 mois après DBP ou GBP

**Il faut donc prévoir une méthode de contraception efficace**

# + Contraceptifs oraux (CO)

## Efficacité contraceptifs oraux ?

- IMC  $\geq 30$  : sans chx → Données contradictoires sur efficacité des CO
- **Après une gastrectomie :**
  - Aucun problème à reprendre les CO **4 semaines post-op**
- **Après une DBP et un GBP:**
  - **\*\*\*CO à éviter selon CDC et ASMBS \*\*\***
    - Risque de grossesses non planifiées beaucoup plus élevé
      - 22 % suite à une chirurgie de type DBP
    - **Les CO seuls : pas une solution efficace**
    - ↓ importante de l'absorption GI pourrait être la cause
    - Les ptes **doivent** avoir une 2e méthode de contraception
    - Alternatives

# + Alternatives aux contraceptifs oraux

## ■ 1<sup>er</sup> choix:

### ■ Stérilets (Mirena© ou Jaydess©)

- Libération de Levonorgestrel (progestatif) pendant 3 à 5 ans selon le dispositif

→ Installation par MD

### ■ Anneau vaginal (Nuvaring©)

- Libération de Éthinylestradiol et Étonogestrel
- Installé pour 21 jours, puis retiré pour 7 jours
- Évite le premier passage hépatique

→ Installation par pte : parfois difficile

# + Alternatives aux contraceptifs oraux

## ■ 2<sup>e</sup> choix:

- Timbre transdermique (Evra<sup>®</sup>)

Peu d'étude chez les ptes obèses et données contradictoires

2013 → *CHOICE Project* : Pas ↑ du taux d'échec en fct de l'IMC (timbre, CO, anneaux)

IMC ≥ 40 : n=124, c'est donc discutable

2002 → *Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra<sup>™</sup>/Evra<sup>™</sup> transdermal system: the analysis of pooled data:*

Étude d'efficacité demandé par la FDA

n = 3319 , 183 centres, données de 3 études

Échec au tx : 15 grossesses totales

Analyses post-hoc : Indicateur d'échec au traitement ?

Sous-groupe poids ≥ 90 kg : 5/15 grossesses

(4/5 proviendraient d'une même étude)

# + Alternatives aux contraceptifs oraux

## ■ 2<sup>e</sup> choix (suite):

- Timbre transdermique (Evra ©)

Changement de la monographie du produit:

Précaution si poids  $\geq 90\text{kg}$ , **risque plus élevé de grossesse**

- Taux hormones circulantes serait plus faible chez obèses ?
- Problème d'absorption ?
- Atteinte de l'état d'équilibre serait plus longue

En post-op de chx bariatrique :

- **Si poids < 90kg /198lbs** : Appliquer sur la peau x 21 jrs et retiré 7 jrs/mois
- **Si poids  $\geq 90$  kg/198lbs** : ↓ Période d'arrêt 4 jrs/mois
- On veut l'atteinte de l'état d'équilibre sur une période de moins de 7 jours
- Appliquer à plusieurs endroits : éviter l'abdomen, car une diminution de l'absorption liée au surplus de poids abdominal est possible

# + Contraception orale d'urgence (COU)

## ■ Contraception orale d'urgence (COU)

Plan B<sup>®</sup> (levonorgestrel: LNG)

- Étude de 2011: *Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception?*
  - Ptes obèses 4x plus de chance d'être enceinte post LNG
  - Moins efficace si poids : **75 à 80kg (165-176 lbs)**
  - Inefficace si poids > **80kg (176 lbs)**
  - SOGC: Stérilet de cuivre pour ces clientèles
- **Post-chx bariatrique: pas d'étude**
  - **Gastrectomie: selon le poids**
  - **DBP et GBP: Mauvais choix**
  - **\*\*\* Inefficacité probable: ↓ d'absorption\*\*\***

# + Contraception orale d'urgence (COU)

## ■ Contraception orale d'urgence (COU)

Plan B<sup>©</sup> (levonorgestrel: LNG)

- Étude de 2015: *Impact of bodyweight / body mass index on the effectiveness of emergency contraception with levonorgestrel: a pooled-analysis of three randomized controlled trials*

- N= 5812

- Selon leurs résultats :

Pas d'impact du poids sur l'efficacité du LNG

- ATTENTION : Faible représentation des ptes obèses :

\*\* 20% d'IMC  $\geq$  25



# ANTICOAGULATION

## Post chirurgie bariatrique

1- Nouveaux anticoagulants oraux  
(NACOS)

2- Warfarine (Coumadin)

# + ANTICOAGULATION – Nouveaux anticoagulants oraux (NACOS)

## ■ Dabigatran

- Inhibiteur direct et réversible de la thrombine
- Pharmacocinétique
  - Pro-médicament
  - Nécessite un milieu acide pour être bien absorbé
    - Diminution de l'absorption possible après une **gastrectomie ou GBP**
    - Prise concomitante d'IPP fréquente post chirurgie bariatrique (court ou long terme)
- Biodisponibilité
  - $F = 3-7\%$
- Effets secondaires
  - Dyspepsie

# + ANTICOAGULATION – Nouveaux anticoagulants oraux (NACOS)

## Dabigatran (suite)

### ■ Extrait de la monographie :

*«Poids corporel : La modélisation de la pharmacocinétique populationnelle démontre que chez les patients ayant un poids corporel d'environ **120 kg**, l'exposition au médicament est moins élevée **d'environ 20 %**.»*

Mais pas d'ajustement de dose nécessaire selon la compagnie

### ■ Étude RE-LY: Dabigatran vs Warfarine en FA

### ■ Poids des pts du 32 à 222 kg, poids moyen de 82,6 kg

### ■ 17% avec poids >100kg et plus

#### ■ Concentrations en fin de dose: 20% moins élevées

#### ■ Analyses de sous-groupe: pts >100kg :

Résultats ≠ stat. significatifs : perte de bénéfice? Avantage Warfarine?

# + ANTICOAGULATION – Nouveaux anticoagulants oraux (NACOS)

## **Dabigatran (suite)**

- **ATTENTION : Cas d'AVC en 2013**
  - Dabigatran 150 mg po BID utilisé depuis 4 semaines
  - Pt obèse, IMC 45, 153 kg

# + ANTICOAGULATION –NACOS

## ■ Dabigatran (suite)

### ■ Suggérons :

#### ■ Après une **gastrectomie pariétale**

- Éviter Dabigatran

- Favoriser Apixaban ou Rivaroxaban selon le poids du pt

#### ■ Après une chirurgie mixte de type **DBP ou GBP**

- À éviter

- Prescrire la Warfarine

- Réévaluer la littérature fréquemment

# + ANTICOAGULATION – Nouveaux anticoagulants oraux (NACOS)

## ■ Rivaroxaban

- Inhibiteur sélectif du facteur Xa
- Pharmacocinétique
  - Biodisponibilité
    - F = 66-100%
    - ↑ AUC et Cmax avec la nourriture

# + ANTICOAGULATION – Nouveaux anticoagulants oraux (NACOS)

## Rivaroxaban (suite)

### ■ Extrait de la monographie :

*«Chez les personnes dont le poids était très bas (< 50 kg) **ou très élevé (> 120 kg)**, les concentrations plasmatiques de rivaroxaban et la pharmacodynamique du rivaroxaban n'ont été que légèrement modifiées (plus ou moins 25 %). »*

La compagnie ne suggère pas d'ajustement de dose

### ■ Étude EINSTEIN: Rivaroxaban vs Warfarine en FA

- Poids > 100 kg :14%
- 100 kg ad?
- Pas d'étude de sous-groupe

# + ANTICOAGULATION –NACOS

## ■ Rivaroxaban (suite)

- 2 études de pharmacocinétique (Pk)

Kubitza et al.

Rivaroxaban 10mg x 1

Pk et PD étaient similaires chez pts  $\geq 120$  kg vs 70-80 kg

n= 12 dans ch. groupe

Mueck et al.

Poids 45-120kg

VD affecté, mais différence  $\neq$  significative pour les obèses

Pas de données pour les  $> 120$  kg

# + ANTICOAGULATION –NACOS

## ■ Rivaroxaban (suite)

- 1 rapport de cas après **GBP**

Mahlmann et al.

n= 1 (poids ~146 kg)

Mesure d'anti-Xa q3-6-12-24hres

Rivaroxaban 20 mg po die

Atteinte des concentrations plasmatiques thérapeutiques

**D'autres données sont nécessaires**

# + ANTICOAGULATION –NACOS

## ■ Rivaroxaban (suite)

### ■ Suggérons :

#### ■ Après une **gastrectomie pariétale**

- Peut être une option selon poids (si poids < 120kg)

#### ■ Après une chirurgie mixte de type **DBP ou GBP**

- À éviter
- Prescrire la Warfarine
- Réévaluer la littérature fréquemment

# + ANTICOAGULATION – NACOS

## ■ Apixaban

- Inhibiteur sélectif du facteur Xa
- Pharmacocinétique
  - Biodisponibilité
    - $F = 50\%$

# + ANTICOAGULATION –NACOS

## ■ Apixaban (suite)

### ■ Extrait de la monographie:

*«Comparativement aux sujets dont le poids se situait entre 65 et 85 kg, l'exposition à l'apixaban était de **20 à 30 % plus faible chez les sujets pesant > 120 kg** et de 20 à 30 % plus élevée environ chez les sujets pesant < 50 kg.»*

- Pas d'ajustement de la dose nécessaire selon la compagnie
- Impact clinique de cette diminution?
- Étude AMPLIFY: Apixaban vs Warfarine en TVP
  - 19% des pts avec poids  $\geq$  100kg
  - Efficacité clinique préservé selon les auteurs
  - Pas de données d'analyse de sous-groupe

# + ANTICOAGULATION –NACOS

## ■ Apixaban (suite)

**Post DBP ou GBP:** Pas d'études ou de rapports de cas trouvés dans la littérature

### ■ Suggérons :

#### ■ Après une **gastrectomie pariétale**

- Peut être une option selon poids (si poids < 120kg)

#### ■ Après une chirurgie mixte de type **DBP ou GBP**

- À éviter
- Prescrire la Warfarine
- Réévaluer la littérature fréquemment

# + ANTICOAGULATION –NACOS

## ■ CONCLUSION POUR LES NACOS

■ POST DBP ou GBP : À ÉVITER

■ POST GASTRECTOMIE :

Éviter Dabigatran :

- Nécessite un milieu acide pour l'absorption
- ↓ concentration de 20% en fin de dose pour les pts de plus de 100 kg?

Si poids > 120 kg, quelques données de PK avec Rivaroxaban et Apixaban.

■ Rivaroxaban

1 seule étude (n=12) après 1 dose: PK et PD similaires si > 120kg vs 70-80 kg

Serait le plus sécuritaire?

■ Apixaban : ↓ de l'exposition d'environ 20 à 30% si poids > 120 kg

Impact clinique de cette diminution est inconnue

**\*\*\*\*La Warfarine est l'alternative la plus sécuritaire et efficace pour les poids >120 kg jusqu'à maintenant \*\*\*\***

# + ANTICOAGULATION – COUMADIN

## **L'ajustement des doses de warfarine suite à une dérivation biliopancréatique avec gastrectomie pariétale et commutation duodénale**

Catherine Bolduc, B. Pharm, Candidate à la maîtrise en pharmacie d'hôpital, IUCPQ

Responsables: Mme. Isabelle Giroux, B. Pharm, M. Sc, IUCPQ, Mme Joelle Flamand-Villeuve, B.Pharm, M. Sc et M. Frédéric Picard, B. Sc, Ph. D., Centre de recherche de l'IUCPQ

Dr. Stefan Lebel, chirurgien IUCPQ

Août 2014

# + ANTICOAGULATION – COUMADIN

- **Altération de l'absorption gastro-intestinale des Rx**
- Hypothèses générales :
  - Diminution de la surface d'absorption et du temps de transit intestinal
  - Modification du pH gastro-intestinal
- Déficits en vitamines liposolubles
  - **Déficience en vitamine K**
    - Jusqu'à 68% des patients 4 ans après une DBP selon certaines données
- Effet de la **warfarine** difficile à prévoir en période postopératoire

# + ANTICOAGULATION – COUMADIN

- **Données disponibles** sur la prise en charge des patients anticoagulés à long terme avec la warfarine après une **DBP** :
  - **Limitées**
  - Ne s'appliquent pas nécessairement à la DBP
    - Dérivation gastrique (GBP)
- Principalement des rapports de cas
  - Résistance à la warfarine secondaire à une malabsorption
    - Chirurgies différentes versus DBP
    - Pas toujours dans un contexte d'obésité
- Certains auteurs mentionnent que, par expérience, ils ont observé une augmentation de la sensibilité à la warfarine en période postopératoire nécessitant une **diminution des doses**.

# + ANTICOAGULATION – COUMADIN

## ■ Objectif primaire:

- Décrire la dose hebdomadaire moyenne de warfarine pré-op et à 1-3-6-12 mois post-op de DPB (pour maintenir un INR dans les cibles thérapeutiques)

+

# Résultats Population

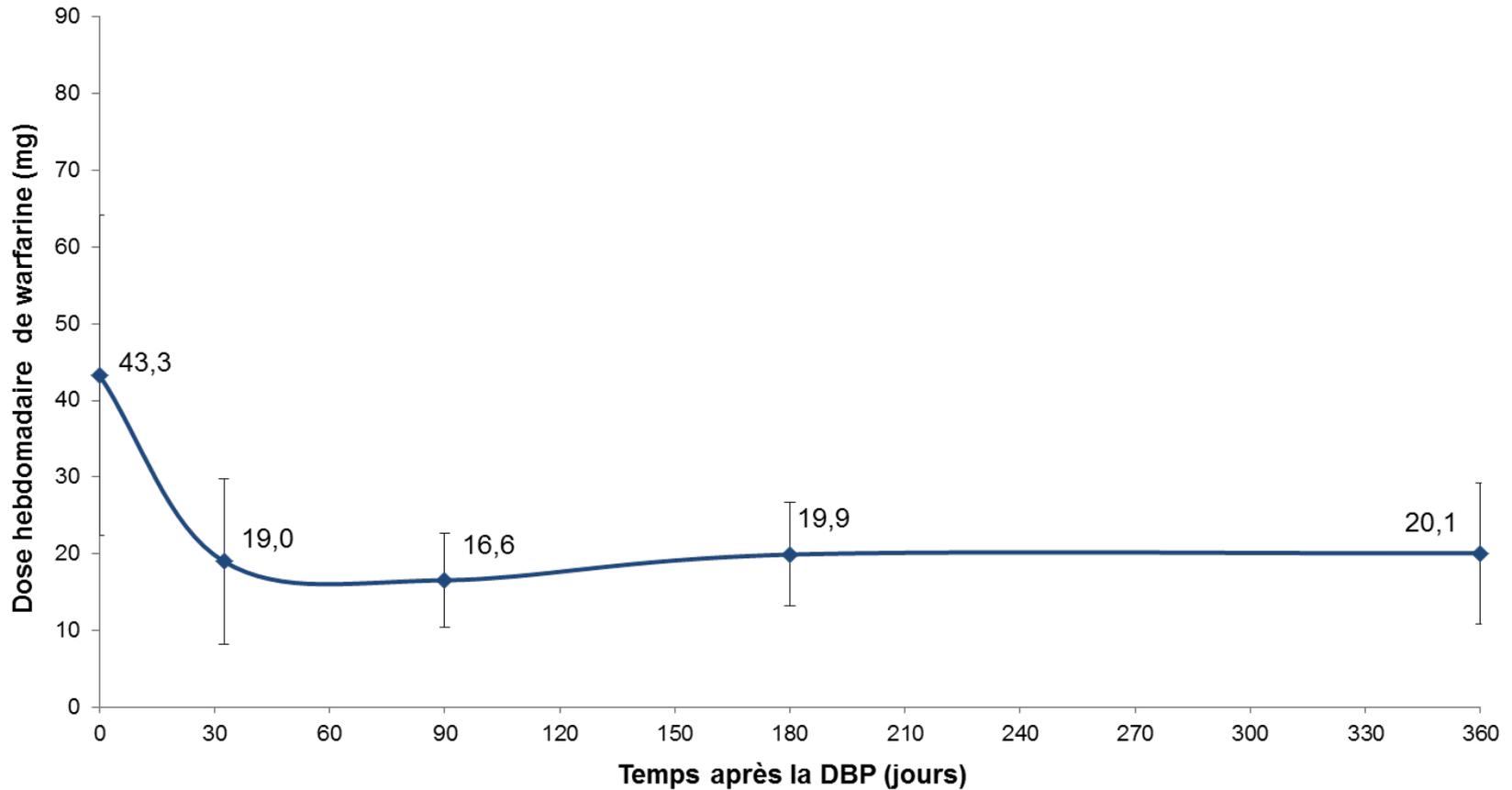
n=20

Caractéristiques	Patients (n=20)
Âge (années)	54 ± 10,8
Homme	13 (65%)
Poids (kg)	170,8 (112,5 - 196,4)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	53,4 (38,0 - 65,2)
Antécédents	
Diabète	12 (60%)
Hypertension artérielle	17 (85%)
Dyslipidémie	14 (70%)
Insuffisance cardiaque	6 (30%)
Saignements	0
AVC	0
TVP ou EP	4 (20%)
Type de chirurgie	
DBP standard	14 (70%)
DBP modifiée	6 (30%)
Durée de l'hospitalisation (jours)	8 (4 - 42)
Indication anticoagulation	
Fibrillation auriculaire	14 (70%)
Valves cardiaques mécaniques	3 (15%)
TVP ou EP	2 (10%)
INR thérapeutique visé	
2,0-3,0	15 (75%)
2,5-3,5	2 (10%)
Durée prévue anticoagulation	
À vie	7 (35%)
Indéterminé	10 (50%)
Court terme	3 (15%)
Dose hebdomadaire de base de warfarine (mg)	43,8 (14,0 - 84,0)



# ANTICOAGULATION – COUMADIN

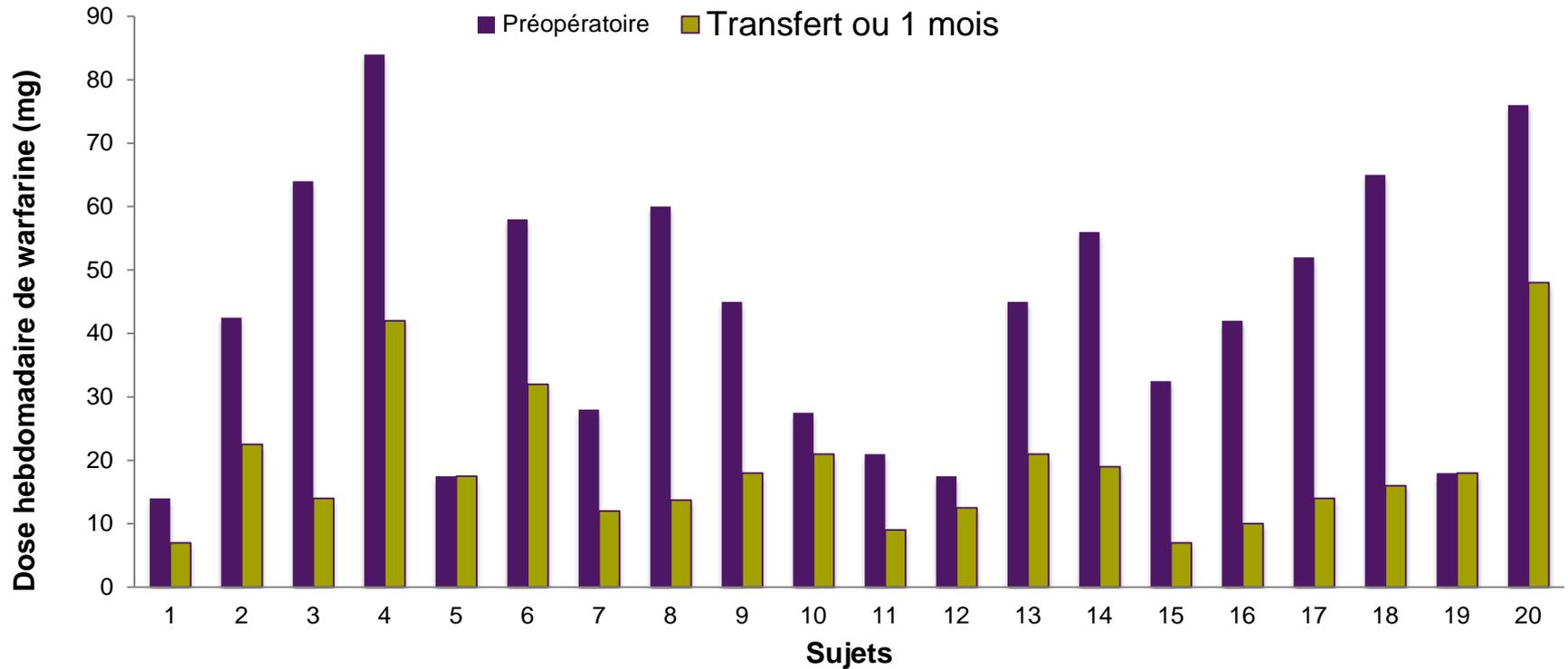
## Objectifs primaires





# ANTICOAGULATION – COUMADIN

## Objectifs primaires





# ANTICOAGULATION – COUMADIN

## Objectifs primaires

Temps après la DBP	Variation des doses hebdomadaires de warfarine <sup>a</sup>		Valeur <i>p</i> <sup>b</sup>
	mg	%	
Transfert (n <sup>c</sup> =20)	-25,8 (-50,0 à 0)	-55,2 (-78,5 à 0)	< 0,0001
3 mois (n <sup>c</sup> =11)	-24,0 (-50,0 à -6,5)	-53,3 (-78,1 à -25,0)	< 0,0001
6 mois (n <sup>c</sup> =10)	-21,3 (-37,5 à -5,5)	-47,2 (-62,5 à -25,0)	0,0015
12 mois (n <sup>c</sup> =9)	-18,0 (-37,5 à -5,5)	-39,3 (-67,6 à -25,0)	0,0047

DBP : dérivation biliopancréatique. Données présentées sous la forme médiane (étendue).

<sup>a</sup> Un signe - indique une diminution de la dose alors qu'un signe + indique une augmentation de la dose par rapport à la valeur de base.

<sup>b</sup> En comparaison à la dose de base.

<sup>c</sup> Nombre de données disponibles ou possibles à analyser pour cette période.

Aucune différence stat. significative entre les doses hebdomadaires de warfarine à 3, 6 et 12 mois comparativement à celle à 1 mois.

# + ANTICOAGULATION – COUMADIN

- Dans cette étude, une augmentation **importante** et **rapide** de la sensibilité à la warfarine a été observée.
- Hypothèses :
  - **Impact de la déficience en vitamine K**
- Aucune différence stat. significative n'a été remarquée entre les doses hebdomadaires de warfarine à 3, 6 et 12 mois comparativement à celle à 1 mois.

# + ANTICOAGULATION – COUMADIN

## CONCLUSIONS

- La **DBP** entraîne une augmentation de la sensibilité à la warfarine en période postopératoire immédiate, ce qui nécessite un suivi étroit et une diminution des doses de l'ordre de **50%**.
- Cette sensibilité persiste jusqu'à un an. Un suivi régulier s'avère essentiel afin de suivre l'évolution de celle-ci.
- Des études supplémentaires seront nécessaires afin de voir si cette sensibilité se maintient au-delà d'un an.

# + Questions



**Merci!**



# Références

- Michiyo Yamazaki, Kate Dwyer, Mahboob Sohban, Daniel Davis, Myong-Jin Kim, Lisa Soule, Gerald Willett, Chongwoo Yu. Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives: an individual participant data meta-analysis. *Contraception*. 2015 Aug 4. pii: S0010-7824(15)00508-9. doi: 10.1016/j.contraception.2015.07.016.
- Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, University of Vermont College of Medicine, Burlington. Revisiting optimal hormonal contraception following bariatric surgery. *Contraception*. 2013 Feb;87(2):131-3. doi: 10.1016/j.contraception.2012.06.013
- Gurney EP, Murthy AS. Obesity and contraception: metabolic changes, risk of thromboembolism, use of emergency contraceptives, and role of bariatric surgery. *Minerva Ginecol*. 2013 Jun;65(3):279-88.
- Melinda A. Maggard, MD, MSHS; Irina Yermilov, MD, MPH; Zhaoping Li, MD, PhD; Margaret Maglione, MPP; Sydne Newberry, PhD; Marika Suttorp, MS; Lara Hilton, BA; Heena P. Santry, MD; John M. Morton, MD, MPH; Edward H. Livingston, MD; Paul G. Shekelle, MD, PhD. Pregnancy and Fertility Following Bariatric Surgery. *JAMA*. 2008;300(19):2286-2296. doi:10.1001/jama.2008.641
- Colleen McNicholas, DO, Qihong Zhao, MS, Gina Secura, PhD, Jenifer E. Allsworth, PhD, Tessa Madden, MD, and Jeffrey F. Peipert, MD. Contraceptive Failures in Overweight and Obese Combined Hormonal Contraceptive Users. *Obstet Gynecol*. 2013 March ; 121(3): 585–592. doi:10.1097/AOG.0b013e31828317cc.
- Miriam Ziemann, M.D.,<sup>a</sup> John Guillebaud, F.R.C.O.G.,<sup>b</sup> Edith Weisberg, M.B.B.S.,<sup>c</sup> Gary A. Shangold, M.D.,<sup>d</sup> Alan C. Fisher, Dr.P.H.,<sup>d</sup> and George W. Creasy, M.D.d. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra™/Evra™ transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertility and Sterility*. Volume 77, Supplement 2, February 2002, Pages 13–18



# Références

- Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, Gainer E, Ulmann A. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception*. 2011 Oct;84(4):363-7. doi: 10.1016/j.contraception.2011.02.009. Epub 2011 Apr 2.
- K. Gemzell-Danielsson, L. Kardos & H. von Hertzen. Impact of bodyweight / body mass index on the effectiveness of emergency contraception with levonorgestrel: a pooled-analysis of three randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2015 Sep 14:1-22
- Mody SK, Han M. Obesity and contraception. *Clin Obstet Gynecol*. 2014 Sep;57(3):501-7
- Amitasrigowri S. Murthy. Obesity and Contraception: Emerging Issues. *Semin Reprod Med*. 2010 Mar;28(2):156-63. doi: 10.1055/s-0030-1248141. Epub 2010 Mar 29
- Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. *Contraception*. 2010 Jul;82(1):86-94. doi: 10.1016/j.contraception.2010.02.008. Epub 2010 Mar 29.
- Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, Hilton L, Santry HP, Morton JM, Livingston EH, Shekelle PG. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2008 Nov 19;300(19):2286-96. doi: 10.1001/jama.2008.641
- Mahlmann A, Gehrish S, Beyer-Westendorf J. Pharmacokinetics of rivaroxaban after bariatric surgery: a case report. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Nov;36(4):533-5. doi: 10.1007/s11239-013-0891-2.



# Références

- Thomas Z, Bareket Y, Bennett W. Rivaroxaban use following bariatric surgery. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Jul;38(1):90-1. doi: 10.1007/s11239-014-1057-6
- Irwin AN, McCool KH, Delate T, Witt DM. Assessment of warfarin dosing requirements after bariatric surgery in patients requiring long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy*. 2013 Nov;33(11):1175-83. doi: 10.1002/phar.1307. Epub 2013 Jun 6.
- Sabol BJ, Basa RR, Wilkins CE. Malabsorption-associated warfarin resistance. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Sep 1;66(17):1548-53. doi: 10.2146/ajhp080477.
- Chan LN. Warfarin dosing changes after bariatric surgery: implications on the mechanism for altered dose requirements and safety concerns--an alternative viewpoint. *Pharmacotherapy*. 2014;34(4):e26-8. doi: 10.1002/phar.1417.
- Thomson Reuter. Micromedex. Dabigatran. [En ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (page consultée le 10 octobre 2015).
- Thomson Reuter. Micromedex. Rivaroxaban. [En ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (page consultée le 10 octobre 2015).
- Thomson Reuter. Micromedex. Apixaban. [En ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (page consultée le 10 octobre 2015).



# Références

- Breuer L, Ringwald J, Schwab S, Köhrmann M. Ischemic stroke in an obese patient receiving dabigatran. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2440-2. doi: 10.1056/NEJMc1215900.
- Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Association des pharmaciens du Canada, Pradaxa<sup>MD</sup>. [En ligne] [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca) (page consultée le 10 octobre 2015).
- Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Association des pharmaciens du Canada, Xarelto<sup>MD</sup>. [En ligne] [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca) (page consultée le 10 octobre 2015).
- Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Association des pharmaciens du Canada, Eliquis<sup>MD</sup>. [En ligne] [www.e-therapeutics.ca](http://www.e-therapeutics.ca) (page consultée le 10 octobre 2015).