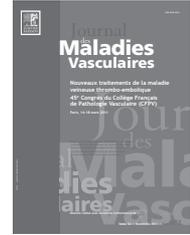




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants

Pharmacologic heterogeneity of new anticoagulants

M.-M. Samama^{a,b,*}, J. Conard^a, C. Flaujac^a, S. Combe^a, M.-H. Horellou^a

^a Groupe Hospitalier Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

^b Laboratoire Biomnis, 78, avenue de Verdun, 94200 Ivry-sur-Seine, France

MOTS CLÉS

Dabigatran ;
Rivaroxaban ;
Apixaban ;
Edoxaban

Résumé

Parmi de nombreuses molécules anticoagulantes prometteuses, trois nouveaux agents le rivaroxaban ou Xarelto®, dabigatran ou Pradaxa® et l'apixaban ou Eliquis® ont déjà été enregistrés dans une centaine de pays à l'exception des États-Unis (pour le dabigatran et l'apixaban) dans la prévention des accidents thrombo-emboliques après prothèse totale de hanche ou de genou. Le rivaroxaban vient d'être enregistré par la FDA dans la prévention des accidents thrombo-emboliques après prothèse totale de hanche ou de genou. Le dabigatran vient d'être enregistré par la FDA dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (étude RE-LY) tandis que le rivaroxaban espère l'être (étude ROCKET). Les résultats des études de phase III dans le traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire et dans la prévention des récurrences sont favorables. Il s'agit de petites molécules obtenues par synthèse chimique, de poids moléculaire (PM) légèrement inférieur à 500 daltons. Mécanisme d'action anti Xa et Anti IIa. La demi-vie est de l'ordre de 8 à 12 heures, avec un pic d'activité 2 à 4 heures après la prise médicamenteuse. Le dabigatran étant principalement éliminé par le rein, sa posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale modérée et son utilisation contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. Le rivaroxaban est éliminé par le rein (33 % sous forme active) et par le foie, il nécessite donc des précautions d'emploi en cas de troubles hépatiques. De nombreux examens de la coagulation peuvent être modifiés par l'action anticoagulante de ces deux molécules. Ces modifications doivent être bien connues pour éviter des erreurs d'interprétation mais pourraient aussi être utilisées pour mesurer les concentrations plasmatiques de ces produits. Le choix d'un test global non spécifique mais disponible d'une manière permanente (temps de Quick pour le rivaroxaban et TCA pour le dabigatran) a été documenté. La tendance est de préférer le dosage de l'activité anti-Xa et anti-IIa respectivement qui sont spécifiques avec une expression des résultats en ng/ml à l'aide de plasmas calibrés (à teneur prédéterminée en médicament). Il n'existe pas de données chez la femme enceinte ni en pédiatrie, mais des études sont en cours. Les interférences médicamenteuses ne doivent pas être négligées. Elles sont peu nombreuses. La courte demi-vie rend acceptable l'absence d'antidote spécifique dans de nombreux cas. Enfin, l'absence de nécessité d'un contrôle régulier de l'hémostase et leur administration par voie orale ne nécessitant pas d'ajustement, devraient entraîner à préférer leur utilisation chez un grand nombre de patients dans les indications accordées par les autorités de santé.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mmsamama@aol.com (M.-M. Samama).

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Dabigatran;
Rivaroxaban;
Apixaban;
Edoxaban

Summary

Amongst numerous promising anticoagulant molecules, rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa®) and apixaban (Eliquis®) have been registered outside the USA in the prevention of thromboembolic events in patients undergoing total hip or knee prosthetic replacement. Rivaroxaban however has been granted authorisation by the FDA for the thromboprophylaxis after surgery for total hip or knee surgery. Dabigatran has been granted authorisation by the FDA in non-valvular atrial fibrillation (RE-LY trial) while rivaroxaban is expecting approval in this same indication (ROCKET trial). Phase III results in the treatment and in the secondary prevention of established venous thrombosis and pulmonary embolism are encouraging. These small molecules are obtained by chemical synthesis, their molecular weight is lower than 500 daltons. Many coagulation tests may be affected by these molecules. Those modifications should be known in order to avoid misinterpretation of the tests but could also be used to measure plasma concentrations of these products. The choice of a non specific global and readily available test has been documented (Quick time for rivaroxaban and aPTT for dabigatran). Anti-Xa (for rivaroxaban) and anti-IIa (for dabigatran) activities should however be preferred, expressed in ng/ml with calibrated plasmas (containing predetermined concentration of the tested drug). The half-life is around 8 to 12 hours, with a peak activity 2 to 4 hours after ingestion. Dabigatran is mainly eliminated *via* the kidney, hence requiring dose-adjustment in case of moderate renal insufficiency, and contra-indicated in case of severe renal insufficiency. Rivaroxaban being excreted *via* kidney and liver, some precautions should apply in case of liver insufficiency. No data are available in pregnancy or pediatrics, clinical trials are ongoing. There are few interactions with concomitant drugs, which should not be ignored. The short half-life of these new agents compensates for the lack of any specific antidote in many instances. Their oral administration, without the need for dose adjustment, and without requirement for a laboratory monitoring will increase their use in a large number of patients, in those indications for which an approval has been granted by health authorities.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Pendant de nombreuses années, les seuls agents anticoagulants disponibles étaient l'héparine non-fractionnée (HNF) ou héparine standard, les héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) développées dans les années 1980, un héparinoïde le danaparoïde et les antagonistes de la vitamine K (AVK) disponibles comme l'héparine depuis plus de 50 ans.

Parmi les nouveaux anticoagulants, il faut citer l'argatroban, l'hirudine, la bivalirudine et le fondaparinux développés dès les années 1990-2000. Plus récemment, une molécule nouvelle l'idraparinux a été obtenue par hyperméthylation et modification des résidus sulfatés du fondaparinux. Doué d'une longue demi-vie, il peut être administré une fois par semaine. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Une molécule de biotine a été greffée sur l'idraparinux qui est ainsi devenue l'idrabiotaparinux sensible à un antidote spécifique l'avidine. Ces différents médicaments, en dehors des AVK, sont actifs par voie parentérale.

Ces dernières années, après l'échec du ximélagatran, en raison de sa toxicité hépatique, un petit nombre de nouveaux anticoagulants actifs par voie orale a été développé. Ils ont la particularité d'agir spécifiquement sur un seul facteur de la coagulation. Trois médicaments ont été enregistrés par différents organismes de santé de nombreux pays. Il s'agit du dabigatran ou Pradaxa®, inhibiteur direct et réversible de la thrombine ou facteur IIa d'une part, du rivaroxaban ou Xarelto® et de l'apixaban ou Eliquis®, inhibiteurs directs réversibles du facteur Xa, d'autre part. D'autres agents anti facteur-Xa, l'edoxaban, l'otamixaban, la semuloparine (héparine d'ultra bas poids moléculaire), le YM150, l'EP217609, etc... sont en cours de développement [1-2] (Tableau 1, Fig. 1).

Les inhibiteurs indirects comme les héparines, le fondaparinux et l'idraparinux ne peuvent exercer leur activité

qu'en présence d'antithrombine ou AT anciennement appelée AT III. Les nouveaux anticoagulants exercent pleinement leur activité en l'absence d'AT (Fig. 2).

Une autre propriété est importante à considérer. Il s'agit de la réversibilité de l'activité des nouveaux anticoagulants. Ainsi, l'hirudine est spécifiquement anti-IIa mais avec une action irréversible, tandis que l'action anti-IIa du dabigatran est réversible. Le même raisonnement s'applique pour l'activité irréversible anti-Xa des héparines, du fondaparinux et de l'idraparinux *versus* celle du rivaroxaban et autres nouveaux anti-Xa dont l'action est réversible [1-2].

Nous limiterons cette mise au point à des données essentielles de la pharmacologie de trois nouveaux anticoagulants : dabigatran, rivaroxaban et apixaban qui ont été enregistrés en France et dans de nombreux autres pays.

Dabigatran etexilate ou Pradaxa

Le dabigatran est un inhibiteur direct et réversible de la thrombine ou facteur IIa. La thrombine active les plaquettes et de nombreux facteurs de la coagulation (facteurs V, VIII, XI, protéine C et *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor* ou TAFI). Ces activateurs peuvent être inhibés en partie par le dabigatran. Il est présenté en gélules de 75 ou 110 mg. Le dabigatran etexilate est une prodrogue qui, une fois absorbée par le système gastro-intestinal, libère le dabigatran, véritable antithrombine de poids moléculaire (PM) 471 daltons. Il a une faible biodisponibilité de 6,5 % environ. Elle est améliorée en milieu acide d'où l'addition d'acide tartrique comme excipient expliquant la fréquence des dyspepsies relevée dans les effets secondaires. L'activité maximale apparaît 2 heures environ

Tableau 1 Caractéristiques des nouveaux anticoagulants oraux.
Characteristics of new oral anticoagulants.

	Rivaroxaban Xarelto®	Dabigatran Etexilate Pradaxa®	Apixaban Eliquis®
Mécanisme d'action	Direct Anti-Xa	Direct Anti-IIa	Direct Anti-Xa
Délai d'action	Efficacité Immédiate	Efficacité Immédiate	Efficacité Immédiate
Biodisponibilité	80 - 100 %	Faible : 6,5 % prodrogue	> 50 %
Élimination	Élimination rénale, fécale et hépatique partielle	80 % éliminé par le rein	30 % éliminé par le rein
½ vie terminale d'élimination	7 à 11 heures	8 heures	8 à 15 heures
Surveillance biologique	Pas d'adaptation biologique	Pas d'adaptation biologique	Pas d'adaptation biologique
Antidote spécifique	Pas d'antidote	Pas d'antidote	Pas d'antidote
Traitements des surdosages	Concentrés prothrombiniques FEIBA rVIIa	Dialysable Charbon actif Concentrés prothrombiniques FEIBA r-VIIa	Non communiqués

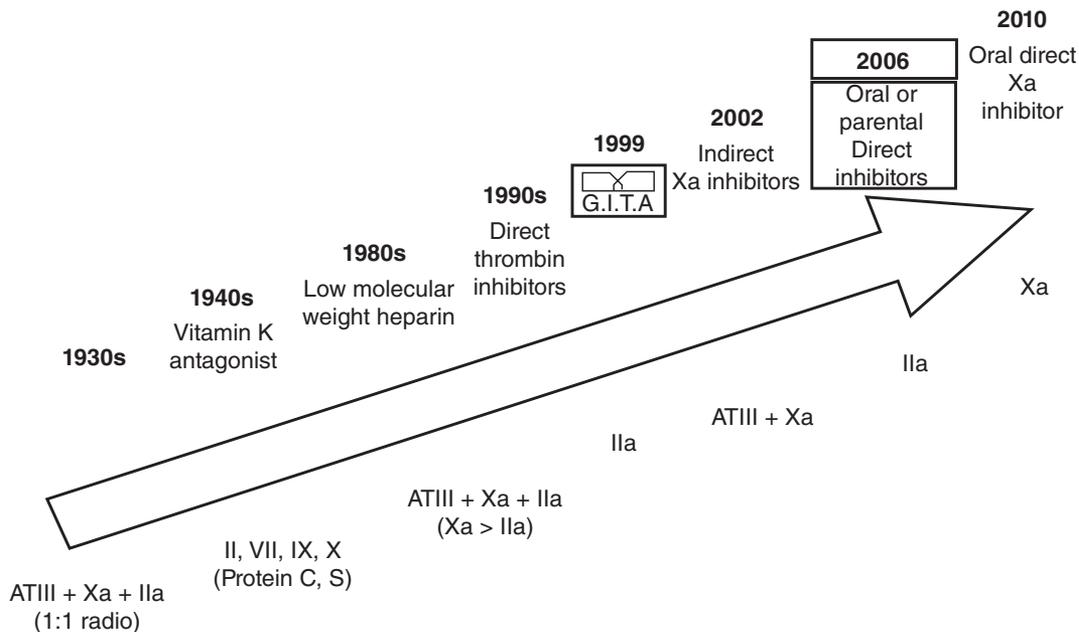


Figure 1 Évolution depuis 1930 des médicaments anticoagulants.
The evolution of anticoagulant drugs since 1930.

après la prise médicamenteuse. Sa demi-vie varie de 6 à 10 heures en tout début du traitement, s'élevant en peu de jours à 14-17 heures. Son élimination est essentiellement rénale pour 80 % [3] (Tableau 1).

Rivaroxaban ou Xarelto®

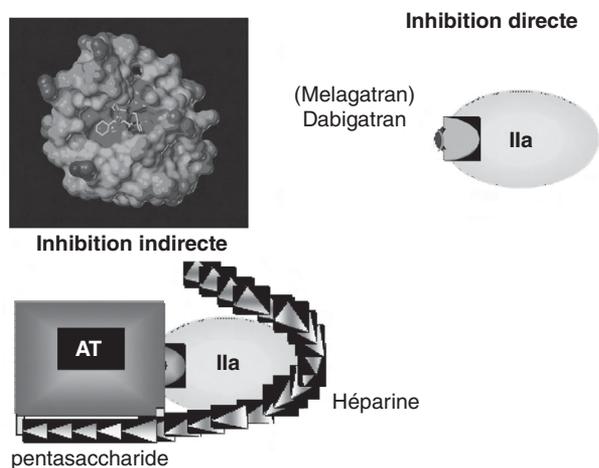
Le rivaroxaban inhibe le facteur Xa, précurseur de la thrombine et activateur important de la génération de la thrombine. Son action est directe et réversible, et ne

nécessite pas la présence de l'antithrombine à la différence du fondaparinux et des héparines. Il agit également sur le facteur Xa lié aux phospholipides présents dans le complexe prothrombinase expliquant l'allongement du temps de Quick et du temps de céphaline avec activateur observé chez les patients bénéficiant du rivaroxaban, tandis que fondaparinux ne modifie pratiquement pas ces 2 tests. Le rivaroxaban possède d'autres actions sur des paramètres de l'inflammation et de l'athérosclérose. Il se présente sous la forme de comprimés de 10 mg. Son PM est de 456 daltons. La biodisponibilité est de l'ordre de 80 %.

L'élimination est à la fois intestinale et rénale. La demi-vie terminale d'élimination est de 7 à 11 heures et l'activité maximale apparaît en 2 à 3 heures. Le rivaroxaban se lie de manière importante réversible à l'albumine [4] (Tableau 1).

Apixaban ou Eliquis®

Il existe sous forme de comprimés de 2,5 ou de 5 mg. Son PM est de 460 daltons. Son affinité pour le facteur Xa est supérieure à celle du rivaroxaban. Sa biodisponibilité est supérieure à 50 %. Bien que sa demi-vie soit un peu plus longue (8-15 heures) que celle du rivaroxaban, il est administré en 2 prises par jour. L'excrétion est rénale pour environ 30 % et fécale autour de 50 %. Après prise du médicament, la concentration maximum est atteinte en 1,5 à 3,5 heures [5] (Tableau 1).



Les héparines et le fondaparinux sont des inhibiteurs indirects, car ils ne peuvent agir que si les penta-saccharides se lient à l'antithrombine.

En revanche, les inhibiteurs directs comme le Rivaroxaban se lient directement au site actif du facteur Xa.

Figure 2 Mécanisme d'action des inhibiteurs directs et indirects du facteur Xa et du facteur IIa.

Mechanism of action of direct and indirect inhibitors of factor Xa and factor IIa.

Autres agents anti-Xa

L'edoxaban du laboratoire Daiichi Sankyo, le betrixaban ou YM150 du Laboratoire Portola Pharmaceuticals, le daroxaban d'Astellas Pharma, le TAK-442 du laboratoire Takeda sont 4 autres agents anti-Xa actifs par voie orale en cours de développement [1].

Retentissement des agents inhibiteurs du facteur Xa et du facteur IIa sur les examens de la coagulation

Les inhibiteurs du facteur Xa ont une affinité variable pour le facteur Xa. Leur action anticoagulante *in vitro* entraînant l'allongement du temps de Quick et du TCA (temps de céphaline + activateur) a permis de déterminer les concentrations permettant de doubler les temps de coagulation mesurés par ces deux tests (Tableau 2).

Le rivaroxaban exerce un effet plus marqué sur le temps de Quick que sur le TCA. Le dabigatran éteixilate allonge davantage le TCA que le Temps de Quick. Dabigatran et rivaroxaban exercent un effet connu sur les différents examens de coagulation [6,7].

Au cours des études pharmacologiques et pharmacocinétiques, il a été bien montré que le temps de thrombine diluée ou HemoClot® (laboratoire Hyphen), d'une part, et le temps de Quick et la mesure de l'activité anti-Xa, d'autre part, sont respectivement les tests les plus appropriés pour la mesure de la concentration du dabigatran et du rivaroxaban. L'utilisation de plasmas calibrés à concentration connue en dabigatran ou en rivaroxaban permet une expression appropriée des résultats en µg/ml de plasma.

Interactions médicamenteuses

Il est important de différencier les molécules à excrétion intestinale prédominante, qui requièrent un mécanisme de retour dans la lumière intestinale par l'intermédiaire des protéines de transport (P-glycoprotéine...), et les molécules s'éliminant par voie fécale après passage hépatobi-

Tableau 2 Interactions médicamenteuses avec le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran.
Interaction with concomitant medications for rivaroxaban, apixaban, dabigatran.

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Interactions	Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 et du P-gp Kétoconazole Itraconazole Voriconazole Ritonavir Carbamazépine Clarithromycine Rifampicine Millepertuis	Peu sensible au système CYP3A4 Non publiées	Cytochrome CYP3A4 Inducteurs et inhibiteurs puissants du P-gp Quinidine contre-indiquée Amiodarone réduction de 50 % de la dose

liaire. Celles empruntant la première voie d'élimination (intestinale) sont plus à risque d'interactions médicamenteuses à travers les protéines de transport (Tableau 3).

Avec le dabigatran, une analyse pharmacodynamique de population chez des patients subissant un remplacement prothétique de hanche, a démontré que ni les paramètres démographiques, biologiques standard, ni la co-administration de diurétiques, d'accélérateurs du transit intestinal, de paracétamol, d'inhibiteurs du système du cytochrome CYP3A4 n'avaient d'effet sur le TCA ou l'ECT [8]. Au cours de l'absorption orale, le dabigatran etexilate est converti en son métabolite actif, le dabigatran, par hydrolyse rapide catalysée par estérase, de 2 métabolites intermédiaires (BIBR 951 and BIBR 1087) [9]. À l'inverse du ximelagatran, les enzymes du système du cytochrome ou d'autres oxydo-réductases ne sont pas impliquées dans les réactions protéolytiques qui transforment le dabigatran etexilate en dabigatran. Ainsi, le risque d'interactions médicamenteuses est faible. La conversion du dabigatran etexilate en dabigatran est rapide, dans les enterocytes, la veine porte et le foie, la pro-drogue et ses composés intermédiaires étant indétectables dans le plasma, et leur aire sous la courbe < 0,4 % de celle du dabigatran [3]. Ni le dabigatran etexilate ni le dabigatran n'inhibent les iso-enzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C9-Arg, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du système CYP450. Cette absence d'inhibition a été démontrée chez des sujets sains recevant du diclofénac (inhibiteur du CYP2C9), du pantoprazole (inhibiteur du CYP2C19) et de l'atorvastatine (inhibiteur du CYP3A4). Le dabigatran etexilate est aussi le substrat du transporteur P-glycoprotéine (P-gp) [10]. L'absorption peut donc être affectée, et aucun effet n'est attendu sur la distribution (par exemple dans le système nerveux central) ni sur l'élimination (P-gp hépatique ou rénale). Aucune interaction n'a été observée avec l'atorvastatine (inhibiteur de l'HMG-CoA reductase substrat du CYP3A4 et substrat/inhibiteur de la P-gp), ni avec la digoxine (substrat de la P-gp) [11]. Lorsque le dabigatran etexilate est administré avec l'amiodarone, autre inhibiteur puissant de la P-gp, l'intensité et la vitesse d'absorption de l'amiodarone sont inchangées, mais le C_{max} et l'aire sous la courbe du dabigatran augmentent de 50 % et 60 % respectivement. Le mécanisme de cette interaction n'étant pas encore complètement éluc-

idé, il est recommandé de réduire la dose de dabigatran etexilate en cas d'association à l'amiodarone. La quinidine, puissant inhibiteur de la P-gp, est contre-indiquée en association avec le dabigatran etexilate [10].

Le métabolisme hépatique du rivaroxaban se fait *via* le CYP3A4 et le CYP2C8 du système du cytochrome, mais également par des voies indépendantes du CYP [12]. Le rivaroxaban est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, car le mécanisme d'inactivation métabolique est alors affecté. Il n'inhibe pas les activités CYP1A2, 2AC, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 dans les microsomes hépatiques humains, ni ne stimule les CYP1A2 et 3A4 dans les hépatocytes [13]. Le rivaroxaban possède un double mécanisme d'excrétion. Après absorption, 66 % du rivaroxaban sont métabolisés et éliminés pour moitié par le rein et pour moitié par les feces. Les 33 % restants non métabolisés sont éliminés sous forme active par le rein. La voie intestinale semble en partie médiée par la P-gp, puisque les inhibiteurs puissants de la P-gp entraînent une augmentation de la concentration plasmatique du rivaroxaban [12]. Dans les urines, on retrouve 30 à 40 % de rivaroxaban, excrétés sous forme libre par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, le reste reflétant les métabolites [4]. Le rivaroxaban est également un substrat pour la P-gp. Lorsqu'il est administré en association avec le ketoconazole (à la dose de 400 mg/j) qui est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, les concentrations maximales et aire sous la courbe du rivaroxaban sont multipliées par 1,7 et 2,6 respectivement [14]. Le rivaroxaban est donc contre-indiqué en association avec tout inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, comme ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir.

Aucun effet additif sur l'agrégation plaquettaire n'a été observé lorsque le dabigatran etexilate a été administré en association avec l'aspirine (acide acétylsalicylique) ou l'anti-inflammatoire non stéroïdien diclofénac [15]. Cependant, l'observation d'une augmentation des hémorragies lors des essais cliniques en cours en cardiologie avec ces 2 nouveaux anticoagulants a conduit à réduire les doses lorsqu'ils sont associés à l'aspirine, au clopidogrel et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'apixaban est peu sensible aux agents dont le métabolisme fait intervenir le système cytochrome 3A4. Ainsi le

Tableau 3 Caractéristiques de l'affinité pour le facteur Xa et action sur le temps de Quick et le TCA.
Factor Xa affinity and effect on Quick time and aPTT.

	Rivaroxaban (Bayer Johnson & Johnson)	Apixaban (BMS et Pfizer)	Edoxaban (Tosilate (Daiichi Sankyo))	Betrixaban (Portola)	Darexaban maleate (Astellas)
Ki anti F Xa nM	0,4	0,08	0,56	0,12	31
Doublement du temps de Quick µM	0,25	3,8	0,26	0,4	1,2
Doublement du TCA µM	0,70	5,1	0,50	ND	ND

ND : non disponible.

kétoconazole n'augmente que modérément la concentration de l'apixaban.

Antidotes spécifiques et traitements neutralisants

La courte demi-vie rend acceptable l'absence d'antidote spécifique dans de nombreux cas. Néanmoins, en cas d'hémorragie majeure, le charbon par voie orale ou en hémodiafiltration absorbe le dabigatran. De même l'hémodialyse est efficace pour le dabigatran, mais ne le serait pas pour le rivaroxaban en raison de sa liaison importante dans l'albumine. Le NovoSeven® ou facteur VII activé et le FEIBA® ou complexe prothrombinique activé pourraient réduire l'activité anticoagulante de ces médicaments. Un « leurre » du facteur Xa, qui est un antidote spécifique du rivaroxaban, est en cours de développement.

Conclusion

Les études pharmacologiques laissent présager le succès de ces nouveaux médicaments. À ce stade, il n'existe pas d'argument définitif pour accorder une supériorité à l'un de ces deux agents même s'il existe des partisans convaincus du plus grand intérêt de l'un de ces deux mécanismes d'action. Ces deux molécules ont une large fenêtre thérapeutique. L'absence de nécessité d'un contrôle régulier de l'hémostase, leur administration par voie orale ne requérant pas d'ajustement, devraient entraîner à préférer leur utilisation chez un grand nombre de patients dans les indications accordées par les autorités de santé.

Les traitements prolongés en chirurgie orthopédique les font souvent préférer aux préparations injectables d'héparine de bas poids moléculaire.

Les praticiens, qui souhaitent prescrire les nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire pour un traitement de longue durée, seront encouragés à les utiliser chez les patients à INR instable. La place du laboratoire est encore imprécise et a suscité de nombreux travaux. Néanmoins, il faut savoir que ces molécules anticoagulantes peuvent perturber les tests de coagulation habituels.

Les premiers pas de ces nouvelles molécules doivent être accompagnés d'une information objective du prescripteur et d'une éducation du patient qui ne doit pas ignorer la nature anticoagulante de son nouveau traitement, ni le conduire à négliger les contacts avec son médecin traitant. La délivrance d'un carnet-conseils au patient par le médecin est recommandée.

Déclarations d'intérêts

M. M. Samama : directeur scientifique (Laboratoire Biomnis) ; essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Laboratoire Biomnis) ; interventions ponctuelles : rapports d'expertise (BMS, Pfizer, Johnson & Johnson) et activités de conseil

(Bayer Schering Pharma AG, Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Daiichi Sankyo) ; conférences : invitations en qualité d'intervenant (Bayer Schering Pharma AG, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, Rovi).

C. Flaujac, S. Combe, J. Conard, M.-H. Horellou : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Paikin JS, Eikelboom JW, Cairns JA, Hirsh J. New antithrombotic agents-insights from clinical trials. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:498-509.
- [2] Samama M, Conard J, Horellou MH, Le Flem L, Guinet C, Depasse F. Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010 - dabigatran etexilate et rivaroxaban : progrès attendus - problèmes posés. *Ann Pharm Fr* 2010;68:359-69.
- [3] Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-95.
- [4] Laux V, Perzborn E, Kubitzka D, Misselwitz E. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:515-23.
- [5] Mehta RS. Novel oral anticoagulants for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: part I (Factor Xa inhibitors) *Expert Rev Hematol*. 2010;3:227-241
- [6] Samama MM, Martinoli JL, Leflem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;103:815-25.
- [7] Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Thromb Haemost* 2010;32:673-9.
- [8] Liesenfeld KH, Schäfer HG, Trocóniz IF, Tillmann C, Eriksson BI, Stangier J. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:527-37.
- [9] Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-99.
- [10] European Medicines Agency (EMA). European public assessment report: Pradaxa [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-en.pdf>.
- [11] Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. No interaction of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate and digoxin [abstract no. P-W-672]. XXII Congress, International Society of Thrombosis and Haemostasis ; 2007 Jul 6-12 ; Geneva [online].
- [12] Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:380-6.
- [13] Weinz C, Radtke M, Schmeer K, Kern A, Pleiss U. In vitro metabolism of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor [Abstract 195]. *Drug Metab Rev* 2004;36 (Suppl 1):98 [Abstract 195].
- [14] Bayer Inc. Xarelto® (rivaroxaban 10 mg tablets): product monograph [online]. Available from URL: http://www.bayer-health.com/BayerHC/display.cfm/Object_ID=272&Article_ID=56&expandMenu_ID=53&prevSubItem=5_52.
- [15] Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Coadministration of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate and diclofenac has little impact on the pharmacokinetics of either drug [abstract no. P-T-677]. XXII Congress, International Society of Thrombosis and Haemostasis ; July 2007 ; Geneva.