

## RESEARCH OUTPUTS / RÉSULTATS DE RECHERCHE

### Rivaroxaban (Xarelto®)

Doux fils, J; Michel, S; Beauloye, C; Goethals, M; Hainaut, P; Heidbuchel, H; Hermans, C; Ickx, B; Jochmans, K; Mottes, S; Mullier, F; Peeters, A; Scavée, C; Sinnaeve, P; Sprynger, M; Thijs, V; Vandenbroeck, C; Vandermeulen, E; Verhamme, P; Dogné, Jean-Michel

*Published in:*

Journal de Pharmacie de Belgique

*Publication date:*

2013

*Document Version*

le PDF de l'éditeur

[Link to publication](#)

*Citation for published version (HARVARD):*

Doux fils, J, Michel, S, Beauloye, C, Goethals, M, Hainaut, P, Heidbuchel, H, Hermans, C, Ickx, B, Jochmans, K, Mottes, S, Mullier, F, Peeters, A, Scavée, C, Sinnaeve, P, Sprynger, M, Thijs, V, Vandenbroeck, C, Vandermeulen, E, Verhamme, P & Dogné, J-M 2013, 'Rivaroxaban (Xarelto®): Guide de la pratique officinale', *Journal de Pharmacie de Belgique*, numéro 1, pp. 28-36.

### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

# Le Rivaroxaban (Xarelto®) : guide de la pratique officinale

J. Douxfils<sup>1</sup>, S. Michel<sup>1</sup>, C. Beauloye<sup>2</sup>, M. Goethals<sup>3</sup>, P. Hainaut<sup>2</sup>, H. Heidebuchel<sup>4</sup>, C. Hermans<sup>2</sup>, B. Ickx<sup>5</sup>, K. Jochmans<sup>6</sup>, S. Motte<sup>5</sup>, F. Mullier<sup>1,7</sup>, A. Peeters<sup>2</sup>, C. Scavée<sup>2</sup>, P. Sinnaeve<sup>4</sup>, M. Sprynger<sup>8</sup>, V. Thijs<sup>4</sup>, C. Vandenbroeck<sup>9</sup>, E. Vandermeulen<sup>4</sup>, P. Verhamme<sup>4</sup>, J.-M. Dogné<sup>1</sup>

## Termes MeSh

Rivaroxaban ; Agents, Anticoagulant ; Atrial Fibrillation ; Thrombosis, Venous ; Primary prevention ; Secondary prevention.

## Mots-clés

Rivaroxaban, nouveaux anticoagulants oraux, fibrillation auriculaire, thrombose veineuse, prévention.

## Résumé

Le rivaroxaban (Xarelto®) fait partie des nouveaux anticoagulants oraux. Il présente de nombreux avantages potentiels par rapport aux anti-vitamines K. Il possède un effet anticoagulant prévisible et ne nécessite pas à priori de monitoring biologique régulier. Il se caractérise également par un profil d'interactions médicamenteuses et alimentaires nettement plus favorable. Néanmoins, en raison des risques majeurs associés à des sur- ou sous-dosages de ces produits, leur utilisation optimale par les patients est indispensable. L'objectif de cet article est de proposer au pharmacien des recommandations concises sur l'utilisation pratique du Xarelto® quelle que soit son indication. Ce document est adapté du guide d'utilisation pratique du rivaroxaban qui a fait l'objet d'un consensus d'un groupe indépendant de spécialistes impliqués dans le domaine de la thrombose et de l'hémostase au niveau belge.

## Summary

Rivaroxaban is one of the new oral anticoagulants (NOACs). It has many potential advantages in comparison with Vitamin K Antagonists (VKA). It has a predictable anticoagulant effect and does not theoretically require biological monitoring. It is also characterized by less food and drug interactions. However, due to major risks associated with over- and under-dosage, its optimal use in patients should be carefully followed by health care professionals. The aim of this article is to provide recommendations for pharmacists on the practical use of Xarelto® in its different approved indications. This document is adapted from the practical user guide of rivaroxaban which was developed by an independent group of Belgian experts in the field of thrombosis and haemostasis.

a. Les indications pour lesquelles le Xarelto® bénéficie d'un remboursement en Belgique sont les suivantes :

- la prévention post-opératoire des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant subi une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale) (Bf) ;
- la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs autres facteurs de risque suivants : Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ; Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ; Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA) ; Age ≥ 75 ans ; Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle (le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie de 1 x 20 mg par jour pour autant que cette posologie soit utilisée en conformité avec les dispositions mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Xarelto®, notamment en ce qui concerne la fonction rénale) ;
- le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et pour la prévention des récurrences de la TVP et de l'embolie pulmonaire (EP) après une TVP aiguë, suivant les doses recommandées. La spécialité n'est pas remboursable pour les patients avec une clairance créatinine < 15 ml/min, pour lesquels l'utilisation de cette spécialité n'est pas recommandée. La durée du remboursement par TVP dépend du besoin du traitement et peut varier de 3 à maximum 12 mois, après la manifestation de la TVP.

## 1. Introduction

Récemment, divers nouveaux agents anticoagulants par voie orale (NACOs) ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour certaines indications. Actuellement, le dabigatran étexilate (Pradaxa®), un inhibiteur de thrombine, et les inhibiteurs du facteur Xa (FXa), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®), ont reçu l'approbation de différentes autorités régulatrices pour la prévention des événements thromboemboliques chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale)<sup>[1-3]</sup>. Le Pradaxa® ainsi que le Xarelto® ont également obtenu une opinion favorable de la Food and Drug Administration (FDA)<sup>[4,5]</sup> ainsi que l'Agence Européenne du Médicaments (EMA)<sup>[1,2]</sup> pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients présentant de la fibrillation auriculaire non valvulaire. Le remboursement récent en Belgique de ces spécialités dans cette dernière indication va indéniablement se traduire par une utilisation plus importante de ces produits\*. L'Eliquis® a également reçu une opinion favorable de l'EMA dans cette même indication le 21 septembre 2012<sup>[6]</sup>. Le Xarelto® est le premier inhibiteur direct du FXa ayant également reçu l'approbation de l'EMA pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse et l'embolie pulmonaire<sup>[2]</sup>.

Ces médicaments sont issus de la synthèse chimique et présentent de nombreux avantages. Ils sont disponibles par voie orale, ont un début d'action rapide, ciblent spécifiquement un seul facteur de coagulation, possèdent un effet anticoagulant prévisible et ne nécessitent donc pas à priori de monitoring biologique régulier. De surcroît, ils possèdent un profil d'interactions médicamenteuses et alimentaires nettement plus favorable que les anti-vitamines K qui constituaient le premier choix lorsqu'une anticoagulation orale était souhaitée (les antagonistes de la vitamine K disponibles

1. Université de Namur, Namur
2. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Woluwé Saint-Lambert
3. H.-Hartziekenhuis, Roeselare-Menen
4. Universitair Ziekenhuis Leuven
5. Hôpital Erasme, ULB, Bruxelles
6. Universitair Ziekenhuis Brussel
7. CHU UCL Mont-Godinne-Dinant, Yvoir
8. CHU du Sart-Tilman, Liège
9. Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Edegem

en Belgique sont l'acénocoumarol (Sintrom®), la warfarine (Marevan®) et la phenprocoumone (Marcoumar®).

L'objectif de cet article est de proposer au pharmacien des recommandations concises sur l'utilisation pratique du Xarelto® quelle que soit son indication. Ce document est adapté du guide d'utilisation complet du rivaroxaban qui a fait l'objet d'un consensus d'un groupe indépendant de spécialistes impliqués dans le domaine de la thrombose et de l'hémostase au niveau belge. Il est basé sur la littérature scientifique disponible à la date de publication. En outre, certains conseils résultent également de l'expérience clinique et de l'extrapolation de connaissances existantes en termes d'indications, de compréhension de l'hémostase et de médicaments anticoagulants. Des adaptations ont été proposées pour répondre au mieux à des questions pratiques qui peuvent être rencontrées par le pharmacien tant au niveau officinal qu'au niveau hospitalier. Le lecteur est invité à se référer sur le site internet du Thrombosis Guidelines Group (<http://www.thrombosisguidelinesgroup.be/>) pour obtenir la version complète du guide d'utilisation. Enfin, il est à noter que les recommandations incluses dans le présent document reflètent l'état actuel de nos connaissances sur le rivaroxaban. Elles sont susceptibles d'évoluer à l'avenir. Elles ne doivent pas être extrapolées aux autres agents anticoagulants qui peuvent posséder à différents niveaux des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques distinctes.

## 2. Quelles sont les indications du rivaroxaban (Xarelto®) ?

Le 30 septembre 2008, l'EMA a remis une opinion positive pour le Xarelto® dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETEV ou TEV) chez les patients subissant une arthroplastie programmée de la hanche ou du genou sur base d'un large programme d'étude clinique

visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban en comparaison à l'énoxaparine<sup>[7-9]</sup>. Le 22 septembre 2011, l'EMA a également remis une opinion positive pour l'extension d'indication du Xarelto® dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant au moins un des facteurs de risque suivants : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète sucré, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire<sup>[2]</sup>. L'autorisation a également été étendue au traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), ainsi qu'à la prévention de récurrence de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) à la suite d'une TVP aiguë<sup>[2]</sup>. Ces indications ont été attribuées suite à la publication des résultats d'études randomisées contrôlées ayant évalué le profil d'efficacité et de sécurité du rivaroxaban en comparaison avec la warfarine pour la fibrillation non valvulaire<sup>[10]</sup> et avec un relais héparine de bas-poids moléculaire (HBPM)/warfarine pour le traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP<sup>[11]</sup>.

## 3. Comment instaurer et poursuivre un traitement par rivaroxaban ?

### 3.1. Recommandations posologiques

Lors d'une **opération orthopédique majeure** (arthroplastie totale de hanche ou de genou), le rivaroxaban peut être utilisé pour la prévention primaire de la TEV à raison de **10 mg une fois par jour**. Le traitement sera instauré endéans les 6 à 10 heures suivant l'opération et sera poursuivi pendant 2 et 5 semaines pour une prothèse totale de genou et de hanche, respectivement.

Chez les patients présentant une **fibrillation auriculaire non valvulaire**, la posologie recommandée pour la prévention des accidents vasculaires

cérébraux et des embolies systémiques est de **20 mg une fois par jour**. Ce traitement devra être poursuivi tant que les bénéfices en termes de prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) l'emportent sur le risque hémorragique.

Le rivaroxaban peut également être utilisé dans le **traitement de la TVP** et dans la **prévention secondaire de la TVP et de l'EP** à raison de **15 mg deux fois par jour** pendant les 3 premières semaines. Il sera ensuite poursuivi sous forme de traitement continu avec une **dose journalière de 20 mg**. La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) est indiquée en présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation). Des durées de traitement plus longues sont indiquées en présence de facteurs de risques permanents et à envisager en cas de thrombo-embolie veineuse idiopathique.

### 3.2. Adaptations posologiques particulières

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Néanmoins, chez les patients atteints d'**insuffisance rénale modérée** (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) **ou sévère** (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes :

- Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour.
- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg

**Tableau 1 : Schémas posologiques dans les différentes indications du rivaroxaban**

Indication	Dose et posologie	Durée du traitement
Prévention de la TEV après arthroplastie programmée de la hanche	10 mg, 1x par jour	5 semaines*
Prévention de la TEV après arthroplastie programmée de la hanche	10 mg, 1x par jour	2 semaines*
Traitement de la TVP aiguë	Posologie intensifiée de 15 mg, 2 x par jour	3 semaines
Poursuite du traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	20 mg, 1x par jour  20 mg, 1x par jour ou 15 mg, 1x par jour pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère** : Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TV	Au moins 3 mois • 3 mois de traitement thérapeutique en cas de TEV provoquée par des facteurs de risque transitoires (intervention chirurgicale récente, traumatisme, immobilisation, etc.) ou en cas de risque hémorragique accru  • Pour la TEV idiopathique ou en cas de facteurs de risque permanents, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement anticoagulant doit être évalué
Prévention des AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA non valvulaire	20 mg, 1x par jour  15 mg, 1x par jour pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère**	À l'appréciation du médecin : le rivaroxaban est recommandé pour une utilisation de longue durée, à condition que le bénéfice issu de la prévention des AVC et de l'embolie systémique soit supérieur au risque hémorragique

\* La prise en charge spécifique du patient peut varier par rapport aux durées recommandées.

\*\* Insuffisance rénale modérée : ClCr : 30-49 ml/min, insuffisance rénale sévère : ClCr 15-29 ml/min.

en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP.

L'utilisation de Xarelto® n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

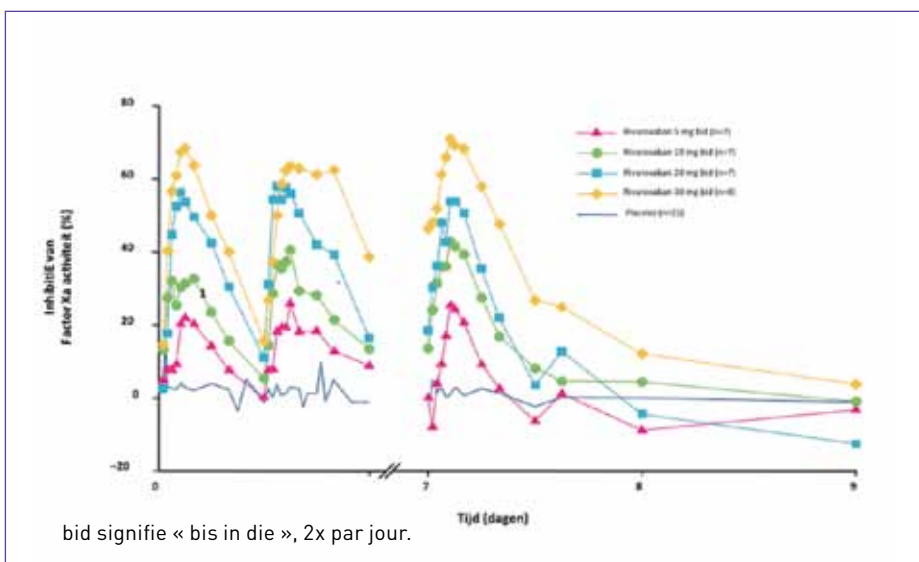
Le **Tableau 1** résume l'ensemble des posologies en fonction de l'indication et leurs adaptations posologiques particulières.

#### 4. Quand prendre le rivaroxaban ?

Etant donné la courte demi-vie de tous les NACOs, une observance stricte est d'une importance capitale afin d'assurer des taux plasmatiques permettant une inhibition effective du facteur ciblé de la coagulation (FXa pour la famille des -xaban et la thrombine pour le dabigatran éxétilate). Il est donc de rigueur d'imposer une **prise quotidienne à heure fixe**. En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66% alors qu'elle est pratiquement totale pour le comprimé de 10 mg. Lorsque les comprimés de 20 mg sont pris avec des aliments, une augmentation de 39% de l'AUC a été constatée. Dès lors, il conviendra d'**administrer les comprimés de 15 et 20 mg au cours du repas**<sup>[12]</sup>.

L'absorption du rivaroxaban est rapide, les concentrations maximales sont atteintes 2 à 4 heures après la prise orale et sa demi-vie (T<sub>1/2</sub>) est comprise entre 5 et 9 heures chez les sujets jeunes et entre 11 et 13 heures chez les sujets âgés<sup>[13, 14]</sup>. En ce qui concerne la pratique courante, on peut noter que même si l'inhibition pharmacodynamique du FXa persiste pendant 24 heures, il n'y a pas de bioaccumulation du rivaroxaban après des doses journalières répétées (**Figure 1**)<sup>[13, 15]</sup>. L'interprétation d'un dosage de coagulation chez un patient traité par le rivaroxaban doit prendre en compte le profil pharmacocinétique du médicament, comme c'est le cas également avec les HBPM.

**Figure 1 : Profil pharmacocinétique du rivaroxaban : le caractère dose-dépendant de l'inhibition de l'activité de FXa**<sup>[15]</sup>



Environ un tiers du médicament est excrété sous forme non modifiée dans les urines, les deux tiers restants étant métabolisés par le foie via les cytochromes P450 3A4, 2J2 ainsi que par des mécanismes extra-cytochromes P450 en métabolites inactifs avant d’être éliminés via les reins ou le côlon dans un rapport d’environ 50 %<sup>[13]</sup>.

### 5. Que faire lorsque la déglutition est difficile, voire impossible ?

Une étude de phase I menée chez 44 volontaires sains a comparé la biodisponibilité relative des comprimés de 20 mg de rivaroxaban écrasés et mélangés à des aliments ou mis en suspension dans l’eau et administrés via un tube naso-gastrique. Le C<sub>max</sub> et l’AUC sont similaires pour les comprimés de 20 mg écrasés ou entiers. Lorsqu’ils sont administrés par voie naso-gastrique, les comprimés écrasés présentent un C<sub>max</sub> inférieur de 18% mais cette diminution n’est pas considérée comme cliniquement importante par les auteurs tant au point de vue de la sécurité que de l’efficacité étant donné que ces valeurs sont comprises dans les limites préétablies de bioéquivalence (80 – 125%). Sur base des résultats de cette étude, nous pouvons conclure

que les comprimés de rivaroxaban peuvent être écrasés et soit mélangés à de la nourriture ou mis en suspension dans l’eau et administré par voie naso-gastrique chez les patients présentant des difficultés à la déglutition<sup>[14]</sup>.

### 6. Que faire en cas d’oubli ?

Si la prise journalière est d’un comprimé de 10 mg, il est recommandé de prendre ce comprimé dès que l’on s’aperçoit de son oubli, et de poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain.

Si la prise journalière est d’un comprimé de 20 mg ou d’un comprimé de 15 mg, il est recommandé de prendre ce comprimé dès que l’on s’aperçoit de son oubli et ce endéans les 12 heures de l’oubli. Il n’est pas recommandé de prendre plus d’un comprimé le même jour pour compenser la dose. Le comprimé suivant sera repris le lendemain à l’heure habituelle et le traitement poursuivi normalement.

Si la prise journalière est de deux comprimés de 15 mg et qu’il y a oubli d’un des deux comprimés, celui-ci doit être pris dès que l’on s’en aperçoit. Il n’est pas recommandé de prendre plus de deux comprimés le même jour pour compenser la dose. En cas d’oubli d’un comprimé, il est recommandé de

prendre deux comprimés de 15 mg simultanément pour atteindre la dose totale de deux comprimés (30 mg) par jour (voir **Figure 1**). Le lendemain, le traitement sera poursuivi selon le schéma posologique prescrit.

### 7. Que faire si le patient doit subir une opération chirurgicale ?

Si une procédure invasive ou une intervention chirurgicale est nécessaire, la décision du devenir du traitement par le rivaroxaban doit prendre en compte les caractéristiques du patient et les facteurs propres à l’acte chirurgical (**Tableau 2**). Les points à examiner sont les suivants : le risque d’AVC du patient ou de récidives thromboemboliques, la fonction rénale (ClCr < 50 ml/min), l’âge (> 75 ans), les antécédents de complications hémorragiques, le risque hémorragique, l’existence d’un traitement antiplaquettaire concomitant ou d’une insuffisance hépatique. En règle générale, l’administration du rivaroxaban doit être interrompue **au moins 24 heures avant l’intervention**. Ce délai est sujet à débat dans la littérature et pourrait être revu à la hausse<sup>[17-19]</sup>. Si la procédure ne peut pas être reportée, il faut évaluer le risque hémorragique par rapport à l’urgence de l’intervention. Le traitement

**Tableau 2 :** Recommandations en cas de procédures invasives et d’interventions chirurgicale

			Délai entre la dernière dose de rivaroxaban et la procédure**	
			Avant l'opération	Après l'opération
PROCÉDURES PROGRAMMÉES	Interventions mineures <sup>11</sup> (sans risque hémorragique significatif)		≥ 18 h (alternativement ≥ 24 h)	Hémostase obtenue (alternativement ≥ 24 h)
	Interventions majeures (présentant un risque hémorragique élevé) <sup>2</sup>	Procédure/patient standard**	≥ 24 h	≥ 24 h
		Procédure/patient à haut risque**	≥ 48 h	≥ 48 h (La thromboprophylaxie par la HBPM peut démarrer 6 à 10 heures après l'opération*)
PROCÉDURES D'URGENCE			De préférence 24 heures (voir également la section 4 sur la prise en charge des hémorragies)	≥ 48 h (La thromboprophylaxie par la HBPM peut démarrer 6 à 10 heures après l'opération*)

\* Thromboprophylaxie par le rivaroxaban à faible dose (10 mg une fois par jour) uniquement recommandée en cas d’arthroplastie totale de hanche ou de genou.  
 \*\* Lors de la détermination du délai séparant la dernière prise de rivaroxaban de la procédure, il convient de prendre en compte les différents facteurs : le risque d’AVC du patient, la fonction rénale (ClCr < 50 ml/min), l’âge (> 75 ans), les antécédents de complications hémorragiques, le risque hémorragique, un traitement antiplaquettaire concomitant et l’existence d’une insuffisance hépatique.



doit être réinstauré le plus vite possible après l'intervention à condition qu'une hémostase adéquate ait pu être rétablie.

## 8. Quelles sont les principales interactions médicamenteuses/alimentaires à prendre en compte ?

Le rivaroxaban est métabolisé par le cytochrome CYP3A4, il est également substrat de la glycoprotéine P (P-gp)<sup>[20]</sup>. La P-gp est une pompe présente dans certaines membranes cellulaires. Elle diminue la résorption intestinale des substrats et augmente leur élimination hépatique et rénale. Les inhibiteurs de la P-gp augmentent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. A l'inverse, les inducteurs de la P-gp diminuent les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Les médicaments qui inhibent ou induisent fortement le CYP3A4 et/ou la P-gp peuvent entraîner un effet clinique significatif sur les propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques du rivaroxaban (Tableau 3). Ils ne sont donc pas recommandés pour une administration concomitante. Le rivaroxaban pris à une dose de 10 mg ne présente pas d'interaction avec les aliments. En revanche, en raison d'une absorption moins importante à jeun, la prise d'aliment augmente la biodisponibilité des comprimés de 15 et 20 mg qui doivent donc être administrés au moment d'un repas (voir point 4)<sup>[20]</sup>.

Le rivaroxaban entraîne moins de risque d'interactions avec les médicaments d'usage courant que les anti-vitamines K dont l'utilisation justifie ainsi un monitoring systématique des patients. De plus, le rivaroxaban possède une double voie d'élimination (rénale et hépatique). Ceci se traduit par une sensibilité moindre aux interactions n'interférant qu'avec une seule des voies de métabolisation<sup>[20]</sup>.

Une liste des interactions les plus importantes est reprise au Tableau 3. Il convient de souligner que cette liste est non exhaustive. Il est par ailleurs impossible de connaître à ce stade

l'impact clinique de chacune des interactions potentielles. La prudence est donc de mise lors de l'utilisation concomitante de produits affectant les propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques du rivaroxaban. D'autre part, il est nécessaire de prendre en compte la possibilité d'effet additif des interactions.

## 9. Quelles sont les mesures pour la prise en charge des saignements ?

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'antidote spécifique au rivaroxaban. L'un des effets indésirables les plus courants étant le **risque de saignement dépendant de la dose**, une surveillance étroite des signes et symptômes de complications hémorragiques et d'anémie doit dès lors être assurée chez les patients une fois le traitement instauré et ce plus particulièrement chez les populations présentant des facteurs de risques tels qu'un âge > 75 ans, une insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min) ou encore une atteinte hépatique associée à une coagulopathie. La surveillance peut se faire sous forme d'examens cliniques réguliers, d'une surveillance soignée du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine.

Il est dès lors important de prêter une **attention particulière aux signes cliniques d'anticoagulation excessive**, c'est-à-dire aux symptômes de complications hémorragiques. Les signes, les symptômes et le niveau de gravité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie.

Ceux-ci sont souvent dus aux saignements des muqueuses :

- épistaxis (nez) et saignement gingival (brossage des dents)
- gastro-intestinaux (ulcères, hématomés, selles rouges ou noires)
- génito-urinaire (hématurie, règles particulièrement abondantes)

Mais, ils peuvent aussi se présenter sous d'autres formes :

- hématomes inhabituels, durée de saignement prolongée après coupure, ...
- douleurs dans les membres, dans l'estomac, ...
- fièvre, faiblesse, pâleur, vertiges, ...

Les patients qui présentent un risque hémorragique potentiellement majoré doivent être suivis de manière plus rigoureuse. Il s'agit des groupes de patient suivant :

- les patients atteints d'insuffisance rénale (voir point 14.1) ;
- les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir point 14.2) ;
- les patients recevant simultanément d'autres médicaments (voir point 8) ;
- les patients atteints d'hypertension artérielle sévère non contrôlée, de maladies ulcéreuses gastro-intestinales ou d'antécédent de d'ulcère gastro-intestinal, de rétinopathie vasculaire, d'hémorragie intracrânienne récente, d'anomalies vasculaires rachidiennes, d'antécédents d'hémorragie pulmonaire ou encore ayant subi une chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmologique récente.

En cas de survenue d'une complication hémorragique chez un patient recevant du rivaroxaban, l'administration suivante du rivaroxaban devra être différée ou le traitement devra être interrompu, si nécessaire. La prise en charge devra être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. La prise en charge en milieu hospitalier est recommandée.

Un traitement symptomatique adapté pourra être utilisé si besoin, tels que la compression mécanique (par exemple en cas d'épistaxis sévère), le rétablissement chirurgical de l'hémostase avec contrôle du saignement, le remplissage vasculaire et la correction hémodynamique.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler le saignement, l'administration d'un agent

**Tableau 3:** Interactions médicamenteuses basées sur les interactions avec CYP3A4 et P-gp<sup>[21]</sup>

Traitement concomitant	Interaction avec CYP3A4	Interaction avec P-gp	Recommandations
Inhibiteurs de CYP3A4 et/ou de P-gp			
Antimycosiques azolés			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kétoconazole (400 mg 1x par jour)</li></ul>	Forte	Forte	Il n'est pas recommandé de co-administrer ces médicaments avec le rivaroxaban du fait de l'intensification significative des effets pharmacodynamiques qui peut entraîner une augmentation du risque hémorragique.
<ul style="list-style-type: none"><li>• Itraconazole</li></ul>			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Voriconazole</li></ul>			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fluconazole (400 mg 1x par jour)</li></ul>	Modérée	-	On s'attend à une augmentation faible (non cliniquement significative) du fluconazole après exposition au rivaroxaban.
Pour cette classe de molécules, il faut entamer une réflexion sur la durée du traitement. A court terme, pas d'adaptation de la dose ; à long terme, adaptation de la dose ou switch vers un traitement alternatif, la terbinafine ou le fluconazole (administré avec prudence), par exemple.			
Inhibiteurs de protéase du VIH			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ritonavir (600 mg 2x par jour)</li></ul>	Forte	Forte	Il n'est pas recommandé de co-administrer ces médicaments avec le rivaroxaban du fait de l'augmentation du risque hémorragique.
<ul style="list-style-type: none"><li>• Autres inhibiteurs de la protéase</li></ul>	Forte	-	Etant à la fois substrats et inhibiteurs du CYP3A4 : une augmentation ou une diminution de l'exposition au rivaroxaban
Antibiotiques macrolides			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Clarithromycine (500 mg 2x par jour)</li></ul>	Forte	Modérée	Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée. Le rivaroxaban peut être utilisé chez les patients traités par ces médicaments <sup>[15]</sup> . Néanmoins, il convient de procéder avec prudence.
<ul style="list-style-type: none"><li>• Érythromycine (500 mg 3x par jour)</li></ul>	Modérée	Modérée	
Pour cette classe de molécules, il faut entamer une réflexion sur la durée du traitement. A court terme, pas d'adaptation de la dose ; à long terme, adaptation de la dose ou switch vers un traitement alternatif.			
Inducteurs du CYP3A4 et/ou de P-gp			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rifampicine</li><li>• Phénytoïne</li><li>• Carbamazépine</li><li>• Phénobarbital</li><li>• Millepertuis</li></ul>	Forte	Forte	Procéder avec prudence lors de la co-administration des médicaments de cette classe.
Agents antiagrégants plaquettaires			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Acide acétylsalicylique</li><li>• Ticlopidine</li><li>• Clopidogrel</li><li>• Prasugrel</li><li>• Ticagrelor</li></ul>	Compte tenu du risque de saignement accru, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant.		
Agents anticoagulants			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)</li><li>• Héparinoïdes</li><li>• Fondaparinux</li><li>• Acénocoumarol</li><li>• Warfarine</li><li>• Phenprocoumone</li><li>• Apixaban</li><li>• Edoxaban</li><li>• Dabigatran</li></ul>	L'utilisation concomitante d'autres agents anticoagulants (héparine non fractionnées, HBPM, dérivés d'héparines et autres agents anticoagulants oraux), est <b>contre-indiquée</b> , excepté en cas de changement thérapeutique à partir ou vers le rivaroxaban <sup>[22]</sup> .		
AINS			
<ul style="list-style-type: none"><li>• AINS</li><li>• Acide acétylsalicylique (500 mg)</li></ul>	La réponse pharmacodynamique peut être plus marquée chez certains individus. Procéder avec prudence en cas de traitement concomitant par des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique et les antiagrégants plaquettaires. Ces médicaments augmentent généralement le risque hémorragique.		
Autres traitements courants			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Paracétamol</li><li>• Midazolam</li><li>• Digoxine</li><li>• Atorvastatine</li></ul>	Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'est observée entre le rivaroxaban et ces médicaments en cas de co-administration.		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dronédarone</li></ul>	Les données cliniques avec la dronédarone étant limitées, cette association doit donc être évitée.		
<ul style="list-style-type: none"><li>• Antiacides (hydroxyde d'aluminium-magnésium)</li><li>• Ranitidine</li></ul>	La variation du pH gastrique à la suite d'un prétraitement par la ranitidine ou l'hydroxyde d'aluminium-magnésium n'a aucun effet sur les profils de concentration plasmatique du rivaroxaban. L'absorption du rivaroxaban n'est pas altérée par la co-administration de ces 2 médicaments modificateurs du pH intestinal.		

procoagulant spécifique devra être envisagée, par exemple un concentré de complexe prothrombinique (CCP), un concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA) ou du facteur VIIa recombinant (r- FVIIa) [19, 23]. A ce jour cependant, l'expérience clinique de l'utilisation de ces produits chez les personnes traitées par le rivaroxaban est très limitée.

### 10. Peut-on prendre du rivaroxaban en cas de grossesse ou d'allaitement ?

Etant donné le risque intrinsèque de saignement entraîné par le rivaroxaban ainsi que son passage au travers de la barrière placentaire et dans le lait, celui-ci est **contre-indiqué** pendant la grossesse et l'allaitement. Il faudra donc choisir d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement pendant la durée de celui-ci.

### 11. Quelle est l'influence du rivaroxaban sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ?

Le rivaroxaban a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant des effets indésirables tels que des syncopes et des vertiges ont été rapportés de manière fréquente (<1/10 et ≥1/100), les patients présentant ces effets indésirables éviteront de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

### 12. Comment passer d'un traitement anticoagulant à un autre ?

Dans certaines situations, il sera nécessaire de remplacer un anticoagulant par un autre. Passer d'un AVK au rivaroxaban s'avèrera nécessaire en cas d'INR mal contrôlé, en cas d'interactions médicamenteuses inévitables, mais également pour améliorer la qualité de vie du patient en supprimant les contraintes de monitoring.

Tableau 4a: Relais posologiques entre les différents anticoagulants

VERS LE RIVAROXABAN		
AVK	Le traitement par le rivaroxaban peut débuter une fois l'INR inférieur à 2,5.	
	INR <2,0	Démarrer immédiatement le rivaroxaban
	INR 2,0 à 2,5	Démarrer le rivaroxaban le lendemain
HBPM	Répéter la mesure de l'INR après 1 à 3 jour(s), selon la demi-vie de l'AVK	
Dabigatran	Démarrer le rivaroxaban à la place de l'administration programmée suivante de HBPM.	
	En cas de relais du rivaroxaban par le dabigatran, la fonction rénale est un paramètre crucial à prendre en compte.	
	ClCr ≥ 50ml/min	Démarrer le rivaroxaban 20 mg, 1x par jour, 12 à 24 heures après la dernière prise de dabigatran
AAS	ClCr 30-50ml/min	Démarrer le rivaroxaban 15 mg, 1x par jour, 24 à 48 heures après la dernière prise de dabigatran
	ClCr 15-29ml/min	Démarrer le rivaroxaban 15 mg, 1x par jour, au moins 48 heures après la dernière prise de dabigatran
En l'absence d'une indication spécifique justifiant la poursuite du traitement par l'AAS, arrêter l'administration d'AAS dès le démarrage du traitement par le rivaroxaban.		

Tableau 4b: Relais posologiques entre les différents anticoagulants

	VERS		
	AVK	HBPM	DABIGATRAN
DU RIVAROXABAN	Administer de façon concomitante le rivaroxaban et l'AVK jusqu'à ce que l'INR dépasse 2,0 <b>Important!</b> Mesurer l'INR juste avant la dose suivante de rivaroxaban	Administer la première dose de HBPM à la place de l'administration programmée suivante de rivaroxaban	Administer la première dose de dabigatran à la place de l'administration programmée suivante de rivaroxaban

Inversement, il sera nécessaire d'effectuer le changement du rivaroxaban vers un autre anticoagulant en cas de contre-indication formelle (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, saignement évolutif cliniquement significatif, atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C, de même que la survenue d'une grossesse ou l'allaitement).

Dans tous les cas, il est important de **conserver la continuité du traitement anticoagulant tout en réduisant au minimum le risque hémorragique.**

Le **Tableau 4** reprend certaines recommandations de relais posologique entre les différents anticoagulants.

### 13. Est-ce qu'un monitoring thérapeutique est nécessaire/souhaité ?

En raison des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques prévisibles du rivaroxaban, un monitoring biologique n'est pas recommandé. Néanmoins, la mesure des différents paramètres de l'hémostase (temps de prothrombine, temps de céphaline activé, mesure des facteurs de coagulation, taux d'antithrombine, ...) peut être influencée. Ainsi, il sera nécessaire de connaître le délai entre la



dernière prise du médicament et le prélèvement afin de pouvoir interpréter correctement les résultats.

La question d'un éventuel monitoring fait débat dans la littérature [24, 25]. Des tests biologiques spécifiques ont été développés afin de pouvoir estimer les concentrations plasmatiques du rivaroxaban car, contrairement aux AVK, la mesure d'INR ne constitue pas une mesure valable pour l'activité du rivaroxaban. Ces tests ne sont pas réalisés en routine chez l'ensemble des patients mais dans certaines situations (récurrence de thrombose, cas rapportés de saignement, insuffisance hépatique et/ou rénale, nécessité d'un acte invasif urgent, ...), il sera intéressant de pouvoir estimer la concentration plasmatique en rivaroxaban afin de minimiser les risques de surdosage ou sous-dosage [26, 27].

## 14. Que faire en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique ?

### 14.1. Insuffisance rénale

L'élimination du rivaroxaban s'effectue en partie (33%) via les reins. La diminution de la fonction rénale augmente la concentration plasmatique en rivaroxaban [28] pouvant entraîner une augmentation du risque hémorragique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale faible (clairance de la créatinine ou ClCr 50 à 80 ml/min). Cependant, pour les patients traités par le rivaroxaban à 20 mg/jour qui développent une insuffisance rénale modérée (ClCr 30 à 49 ml/min) ou sévère (15 à 29 ml/min), une adaptation posologique sera recommandée suivant l'indication (voir Tableau 1). Il est important de mentionner qu'à l'heure actuelle, il n'existe que peu de données concernant l'utilisation prolongée de rivaroxaban 15 mg chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ayant une ClCr <30 ml/min puisque ces derniers étaient exclus de l'étude ROCKET-AF [10]. L'administration de rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients dont la ClCr est inférieure à 15 ml/min [28].

### 14.2. Insuffisance hépatique

Le rivaroxaban peut être administré aux patients souffrant d'insuffisance hépatique légère (stade A de Child Pugh, sauf coagulopathie avérée). L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique associée à une coagulopathie ou à un risque hémorragique cliniquement significatif (par exemple stades B et C de Child Pugh) [29].

## 15. Conclusion

Le rivaroxaban fait partie des nouveaux anticoagulants oraux qui constituent les traitements de choix lorsqu'une anticoagulation orale prolongée est souhaitée. Il présente de nombreux avantages potentiels par rapport aux anti-vitamines K. Il possède un effet anticoagulant prévisible et ne nécessite pas à priori de monitoring biologique régulier. Il se caractérise également par un profil d'interactions médicamenteuses et alimentaires nettement plus favorable. Néanmoins, en raison des risques majeurs associés à des sur- ou sous-dosages avec ces nouveaux agents anticoagulants, leur utilisation optimale par les patients est de rigueur. Le pharmacien devra s'assurer de faire respecter le schéma thérapeutique et souligner l'importance de la bonne observance du traitement et de la prise à heure régulière en vue de minimiser les risques de fluctuations des concentrations plasmatiques. Les risques d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques devront être également particulièrement surveillés. Il devra être également particulièrement attentif aux signes cliniques d'anticoagulation excessive, c'est-à-dire aux symptômes de complications hémorragiques. Enfin, vu l'expérience relativement limitée dans la pratique quotidienne avec ces produits, il est de la responsabilité du pharmacien de notifier systématiquement toute suspicion d'effet indésirable à l'Agence Fédérale Belge des Médicaments et Produits de la Santé (AFMPS), même en cas de doute quant à la relation de causalité.

Les autorités sanitaires européennes imposent certaines conditions à la mise sur le marché du Xarelto® 15 mg et 20 mg. En tant que pharmacien, tout comme le médecin prescripteur, vous devez délivrer une carte d'information pour patient lors de la livraison de chaque emballage de Xarelto® 15 mg et 20 mg. Vous recevrez ces cartes via le grossiste à la livraison de chaque emballage, mais vous pouvez passer une commande supplémentaire par e-mail : [sylviane.boeckmans@bayer.com](mailto:sylviane.boeckmans@bayer.com) ou via fax : 02/7207289. De plus, un Guide de Prescription a également été développé et distribué, lequel garantit une utilisation sûre et efficace du Xarelto® 15 mg et 20 mg.

## Correspondance

Jean-Michel Dogné  
Université de Namur,  
Département de pharmacie,  
Rue de Bruxelles 61, 5000 Namur  
[jean-michel.dogne@fundp.ac.be](mailto:jean-michel.dogne@fundp.ac.be)

## Références

1. E.M.A. EPAR - Public Assessment Report for Pradaxa. Accessed on 5th December 2011 Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000829/WC500041062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf).
2. E.M.A. EPAR - Public Assessment Report for Xarelto. Accessed on 24th August 2012; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000944/WC500057122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000944/WC500057122.pdf).
3. E.M.A. EPAR - Public Assessment Report for Eliquis Accessed on 29th November 2012; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002148/WC500107726.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002148/WC500107726.pdf).

4. F.D.A. Approval History for Rivaroxaban. Accessed on 23th November 2011 Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/202439s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s000lbl.pdf).
5. Aalbers, J., A. Bryer, and E. Klug, FDA committee unanimously recommends approval of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc J Afr*, 2010. 21(6): p. 341.
6. Bristol-Myers Squibb. Eliquis (apixaban) receives CHMP positive opinion for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation [press release]. September 21.
7. Eriksson, B.I., et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008. 358(26): p. 2765-75.
8. Kakkar, A.K., et al., Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 372(9632): p. 31-9.
9. Lassen, M.R., et al., Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008. 358(26): p. 2776-86.
10. Patel, M.R., et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011. 365(10): p. 883-91.
11. Bauersachs, R., et al., Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010. 363(26): p. 2499-510.
12. E.M.A. Summary of Product Characteristic (SmPC). EU-SmPC dated November 2012.
13. Kubitz, D., et al., Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*, 2005. 78(4): p. 412-21.
14. Kubitz, D., et al., Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin*, 2008. 24(10): p. 2757-65.
15. Kubitz, D., et al., Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005. 61(12): p. 873-80.
16. Moore KT, e.a., The relative bioavailability of single-dose rivaroxaban, a novel oral anticoagulant and a selective direct factor Xa inhibitor, administered orally (as a whole or crushed tablet) and via nasogastric tube (as a crushed tablet suspension). *Pharmacother*, 2012. 32(10): p. e185-e186 [abstract 28].
17. Sie, P., et al., Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011. 104(12): p. 669-76.
18. Pernod, G., et al., [Questions - answers on the use of rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolic disease.]. *J Mal Vasc*, 2012.
19. Spyropoulos, A.C. and J.D. Douketis, How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*, 2012. 120(15): p. 2954-62.
20. Nutescu, E., I. Chuatrisorn, and E. Hellenbart, Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis*, 2011. 31(3): p. 326-43.
21. Kubitz, D., et al., Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2006. 46(5): p. 549-58.
22. E.M.A. Summary of Opinion. Accessed on 8th November 2012; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000944/WC500134094.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000944/WC500134094.pdf).
23. Turpie, A.G., et al., Management consensus guidance for the use of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*, 2012. 108(5): p. 876-86.
24. Mismetti, P. and S. Laporte, New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *For. J Thromb Haemost*, 2010. 8(4): p. 621-6.
25. Bounameaux, H. and G. Reber, New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *Against. J Thromb Haemost*, 2010. 8(4): p. 627-30.
26. Douxfils, J., et al., Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res*, 2012. 130(6): p. 956-66.
27. Ten Cate, H., Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost*, 2012. 107(5).
28. Kubitz, D., et al., Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*, 2010. 70(5): p. 703-12.
29. Halabi A, K.D., Zuehltsdorf M, Becka M, Mueck W, Maatouk H, Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of rivaroxaban. *J Thromb Haemost* 2007, 2007. 5 Supplement 2: p. P-M-635.