

Fibrilación auricular

Edoxabán. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

Juan Tamargo*

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

Palabras clave:

Edoxabán
Farmacodinamia
Farmacocinética

RESUMEN

El edoxabán es un inhibidor potente, directo, selectivo y reversible del factor Xa de la coagulación. Por su mecanismo de acción, prolonga los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada e inhibe la actividad anti-factor Xa. En modelos *in vitro* e *in vivo*, el edoxabán es más efectivo como antitrombótico que el fondaparinux. Por vía oral, alcanza rápidamente (1-2 h) concentraciones plasmáticas máximas y su efecto máximo en diversos biomarcadores antitrombóticos (tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada, actividad anti-factor Xa). El edoxabán (15-150 mg una vez al día) presenta un perfil farmacocinético lineal. Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad del 62%) pero, a diferencia de otros inhibidores del factor Xa, se une poco a proteínas plasmáticas y no se biotransforma a través del citocromo P3A4, se elimina por vía biliar y renal y tiene una semivida de 10-14 h, lo que permite su administración una vez al día. La exposición al edoxabán es independiente de la edad, el sexo o la raza, pero aumenta al disminuir el peso y la función renal del paciente.

Edoxaban: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties

ABSTRACT

Edoxaban is a potent, selective, direct, reversible inhibitor of coagulation factor Xa. Because of its mechanism of action, edoxaban prolongs the prothrombin time and the activated partial thromboplastin time and reduces anti-factor-Xa activity. In both *in vitro* and *in vivo* models, edoxaban is a more effective antithrombotic than fondaparinux. Given orally, the drug rapidly (*i.e.* in 1-2 hours) reaches its peak plasma concentration and achieves its maximum effect on various antithrombotic biomarkers (*e.g.* prothrombin time, activated partial thromboplastin time and anti-factor-Xa activity). Edoxaban (15-150 mg once daily) has a linear pharmacokinetic profile. It is readily absorbed when given orally (the bioavailability is 62%), but, unlike other factor-Xa inhibitors, it exhibits only poor binding to plasma proteins and is not biotransformed via CYP3A4. It is eliminated by biliary and renal routes and has a half-life of 10-14 hours, which enables edoxaban to be administered once daily. Exposure to the drug is independent of age, sex and ethnicity, but increases as the patient's weight and renal function decrease.

Keywords:

Edoxaban
Pharmacodynamics
Pharmacokinetics

INTRODUCCIÓN

El factor X activado (Xa) de la coagulación es una serina proteasa que se encuentra en el punto en que convergen las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación (figura 1). El factor Xa se une al factor Va, Ca²⁺ y los fosfolípidos en la superficie de las plaquetas y forma el complejo protrombinasa, que activa la conversión del factor II (protrombina) en factor IIa (trombina)¹. De hecho, una molécula de factor Xa puede generar unas 10.000 moléculas de trombina². Esto convierte al factor Xa en una importante diana terapéutica.

El edoxabán produce una inhibición directa (no requiere de anti-trombina III como cofactor), selectiva, competitiva, reversible y

dependiente de la dosis (constante de inhibición [K_i], 0,4 nmol/l) del factor Xa unido al trombo (K_i, 0,561 nm) o al complejo de la protrombinasa en la superficie plaquetaria (K_i, 2,98 nm). Su afinidad por el factor Xa es unas 10.000 veces mayor que por otras serinaproteasas (CI₅₀ > 20 μmol/l), como trombina, plasmina, urocinasa, proteína C activada o los factores de la coagulación VIIa y IXa³. Como consecuencia, el edoxabán reduce de manera dependiente de la dosis la generación de trombina (GT) y la formación del trombo³⁻⁶. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado el edoxabán para: a) la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular y uno o más factores de riesgo, tales como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o accidente isquémico transitorio previos, y b) el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar, y prevención de las recurrencias de estas en adultos. En este artículo se analizan las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del edoxabán, así como la correlación entre ambas.

*Autor para correspondencia: Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Pl. Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid, España.
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es (J. Tamargo).

Abreviaturas

AclCr: aclaramiento de creatinina
 CYP: citocromo P450
 OAT: transportadores de aniones orgánicos
 TP: tiempo de trombina
 TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada
 Xa: factor X activado de la coagulación

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Estudios *in vitro*

En plasma humano, el edoxabán inhibe la GT y es 3 veces más potente que el fondaparinux; a la vez, a concentraciones de 0,256 y 0,508 μM duplica los tiempos de trombina (PT) y de tromboplastina parcial activada (TTPa); también prolonga el INR (cociente internacional normalizado), pero no modifica el tiempo de ecarina^{3,7}. El edoxabán no modifica la agregación inducida por colágeno, adenosina difosfato (ADP), U46619 (un análogo de la prostaglandina H₂/tromboxano A₂) o trombina en plaquetas humanas, pero sí antagoniza la agregación inducida por el factor tisular y el factor Xa unido al coágulo de modo más potente que el fondaparinux, un inhibidor indirecto de Xa^{3,8}.

El edoxabán y el fondaparinux, un inhibidor indirecto del Xa, se han comparado en un modelo de trombosis *ex vivo* utilizando una cámara de perfusión en la que se simulan las condiciones de alta y baja velocidad de cizallamiento existentes en, respectivamente, las

venas y arterias estenosadas. En este modelo, el cociente de la dosis eficaz 50% (DE₅₀) en condiciones de alto (1,13 mg/kg/h) y bajo cizallamiento (0,63 mg/kg/h) era de 1,19, mientras que para fondaparinux era > 66⁹.

El edoxabán (3 mg/kg/h) también inhibía la formación de fibrina en condiciones de baja y alta velocidad de cizallamiento, y reducía el peso del trombo en un 88% en condiciones de baja velocidad de cizallamiento y en un 70% en condiciones de alta velocidad de cizallamiento. Sin embargo, el fondaparinux inhibía en un 84% la formación del trombo venoso, pero solo producía una ligera reducción de la formación de fibrina y del peso del trombo en condiciones de alta velocidad de cizallamiento⁹. En otro estudio, un grupo de voluntarios sanos recibió 60 mg de edoxabán, y sus efectos antitromboticos se analizaron *ex vivo* estudiando la formación de trombos en condiciones que reproducían los flujos venoso y arterial¹⁰. En condiciones de flujo venoso, el tamaño del trombo disminuía en un 28 y un 21% al cabo de 1,5 y 5 h respectivamente ($p > 0,05$), mientras que en condiciones que semejan el flujo arterial la reducción del trombo era del 26 y el 17% ($p < 0,05$). La generación de trombina también se reducía en un 28 y un 10% respectivamente¹⁰.

Estudios *in vivo*

En modelos animales

El edoxabán inhibe de manera dependiente de la dosis la formación de trombos venosos (ricos en fibrina, pobres en plaquetas) inducidos en ratas tras la ligadura de la vena cava inferior justo por debajo de la vena renal o la introducción de un hilo de platino en la vena cava inferior (figura 2A), o en conejos tras la ligadura de la vena auricular, así como la formación de trombos arteriales inducidos por el cloruro

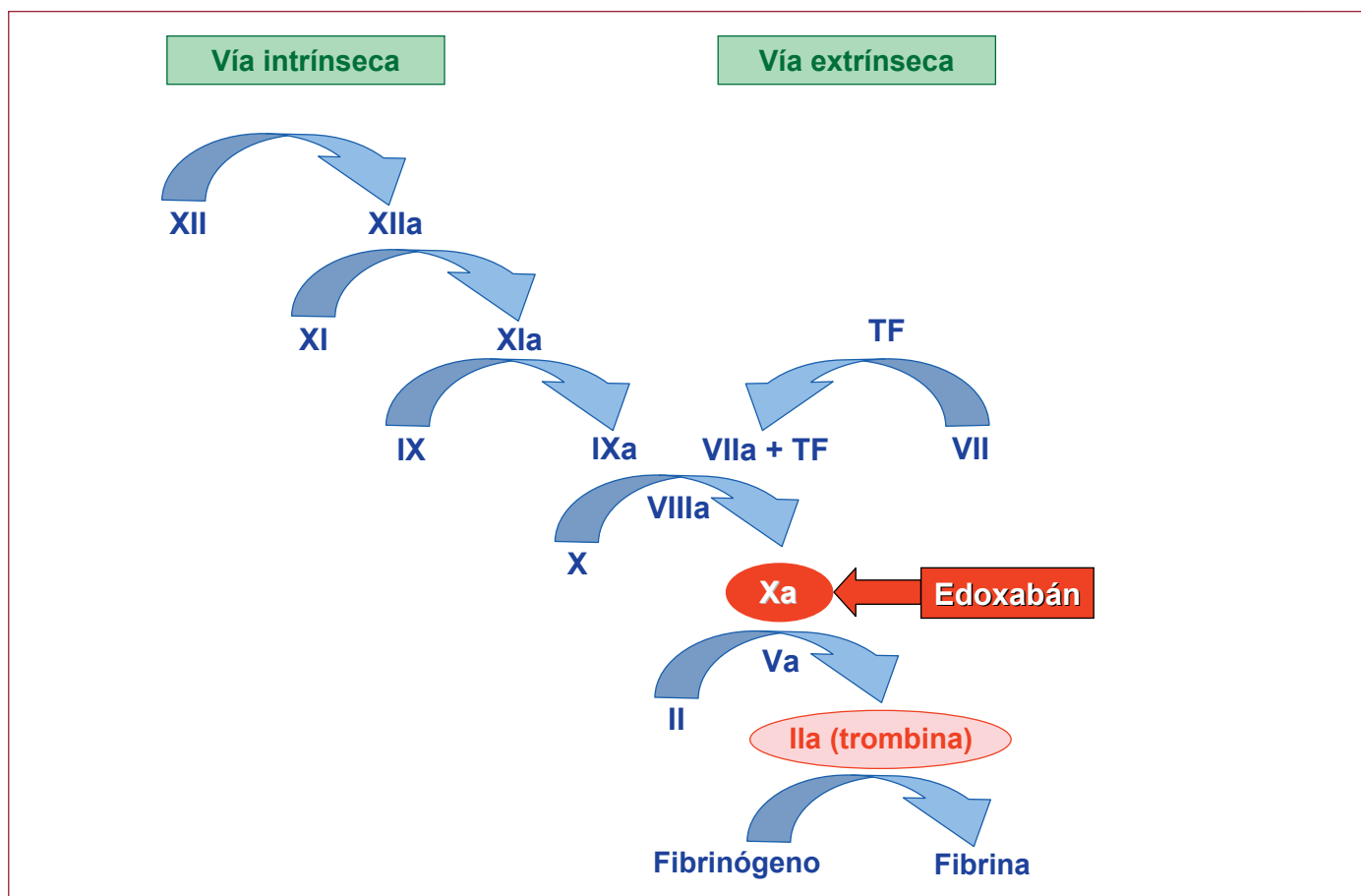


Figura 1. Lugar de acción del edoxabán en la cascada de la coagulación. TF: factor tisular.

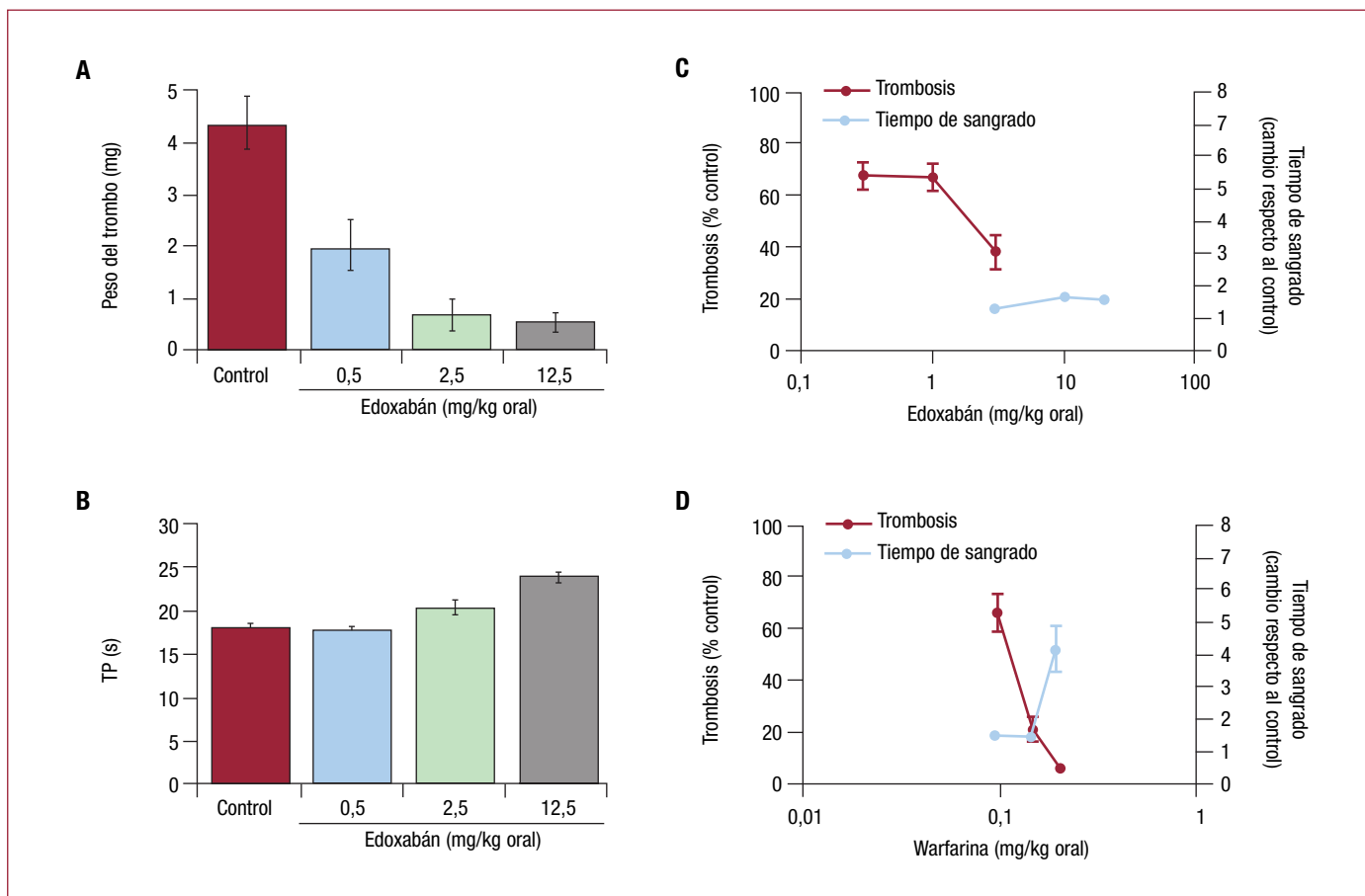


Figura 2. A: efecto antitrombótico del edoxabán en un modelo murino de trombosis producida por estasis venosa. B: efecto en el tiempo de protrombina (reproducido con permiso de Furugohri et al³). Curvas dosis-respuesta del efecto antitrombótico y del tiempo de sangrado en ratas tratadas con edoxabán (C) y warfarina (D) (reproducido con permiso de Morishima et al¹¹). TP: tiempo de protrombina.

férrico (FeCl₃) en la arteria carótida³. Las dosis de edoxabán que reducían la formación de trombos en un 50% (DE₅₀) en modelos de trombosis venosa y arterial, eran 0,076 y 0,093 mg/kg/h, respectivamente, mientras que la DE₅₀ de fondaparinux en el modelo de trombosis arterial (> 10 mg/kg/h) era muy superior a la observada en el modelo de trombosis venosa (0,021 mg/kg/h)⁹. El edoxabán, además, prolongaba el TP (figura 2B), inhibía la actividad del factor Xa exógeno y prolongaba significativamente (1,9 veces) el tiempo de sangrado en la cola de rata respecto al grupo control.

En un estudio comparativo de los efectos antitrombóticos y sobre el tiempo de hemorragia de edoxabán, warfarina y enoxaparina realizado en ratas (figuras 2C y D), el índice terapéutico era > 10,5 con edoxabán y 1,3 y 3,4, respectivamente, con warfarina y enoxaparina, lo que indica que el edoxabán presenta mayor margen de seguridad¹¹.

También se han analizado los efectos combinados de la administración oral de edoxabán, ácido acetilsalicílico y clopidogrel a ratas en ayunas, 0,5-2 h antes de la inducción de un trombo⁸. La combinación de dosis submáximas de edoxabán (1 mg/kg) y ácido acetilsalicílico (50 mg/kg), o de edoxabán y clopidogrel (10 mg/kg) producía efectos antitrombóticos aditivos. El edoxabán y el ácido acetilsalicílico en monoterapia no modificaban el tiempo de sangrado, pero su combinación prolongaba casi 2 veces este parámetro. El clopidogrel también prolonga el tiempo de sangrado 2,1 veces, pero la adición de edoxabán no modificaba los cambios producidos del clopidogrel.

Ensayos clínicos

En voluntarios sanos, el edoxabán (60 mg/día) inhibe la GT durante 24 h¹², lo que avala la administración del fármaco una vez al

día (figura 3A). Además, el edoxabán prolonga de manera dependiente de la dosis el TTPa, la actividad anti-Xa (figura 3B) y el INR^{12,13}. Sin embargo, los cambios en TP o TTPa son pequeños, tienen gran variabilidad y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán¹⁴. La determinación cromogénica de la actividad anti-Xa calibrada para edoxabán es la prueba ideal, aunque no se dispone de valores que definan claramente el riesgo de sangrado o de trombosis¹⁵⁻¹⁷. Debido a la semivida del edoxabán, su efecto en las pruebas de coagulación disminuye progresivamente a partir de las primeras horas de su administración, por lo que el resultado de cualquier prueba de coagulación se debe interpretar teniendo en cuenta el tiempo transcurrido entre la ingesta del fármaco y el momento en que se toma la muestra de sangre. Cuando se administra edoxabán 24 h tras la administración de warfarina, se observa un rápido aumento en el TP (máximo al cabo de 2 h), que vuelve a los valores control al cabo de 12 h⁴⁻⁶, y un aumento en el TTPa (de 50,8 hasta 67,4 s al cabo de 1 h). Sin embargo, la warfarina no modificaba la actividad anti-Xa del edoxabán¹⁸.

El edoxabán (30-120 mg/día) produce una rápida disminución dependiente de la dosis de los marcadores de la coagulación (fragmentos 1+2 de la protrombina y complejo trombina-antitrombina) y de la activación plaquetaria (tromboglobulina beta), que alcanzan su máximo al cabo de 1,5 h y persisten alterados durante 24 h, y su efecto es superior al del fondaparinux (2,5 mg)¹⁹. En los pacientes con TVP de los estudios STARS E-3 y STARS JV, la reducción de la concentración plasmática de dímero D, fragmentos 1+2 de la protrombina y complejos de monómeros de fibrina soluble producida por el edoxabán (30 mg/día) era significativamente mayor que la producida por la enoxaparina al cabo de 7-14 días de tratamiento²⁰.

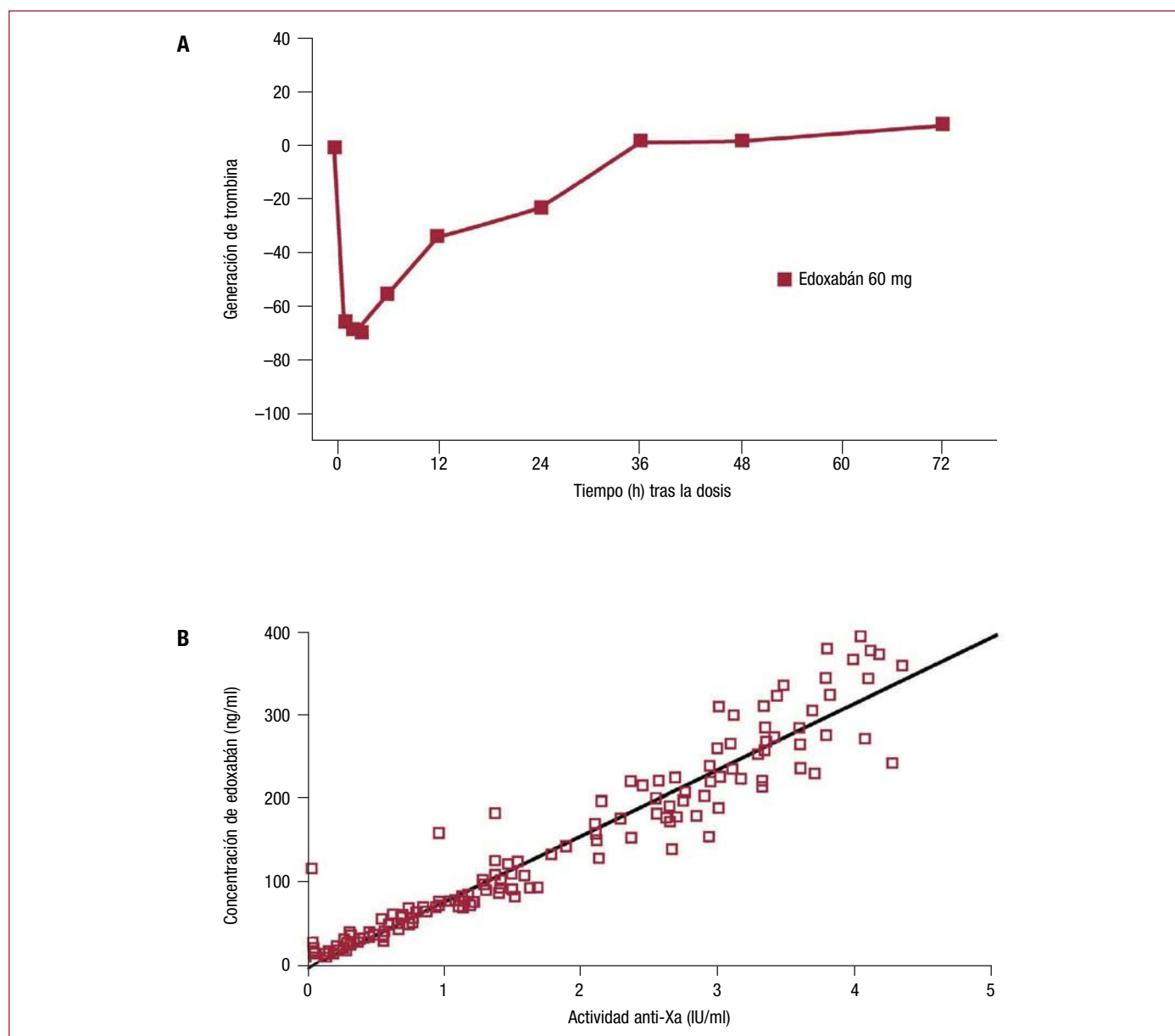


Figura 3. A: cambios en la generación de trombina tras la administración de una dosis de 60 mg de edoxabán a voluntarios sanos (reproducido con permiso de Zahir et al¹²). B: relación entre las concentraciones plasmáticas de edoxabán y la actividad anti-Xa (reproducido con permiso de Mendell et al¹⁸).

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

En voluntarios sanos, el edoxabán presenta una farmacocinética lineal tras la administración de dosis únicas (15-150 mg/día) o repetidas (60-120 mg/día)²¹. Por vía oral se absorbe bien (biodisponibilidad, 62%)^{6,22} y rápidamente, pues alcanza concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$, 303 \pm 88 ng/ml tras la administración de 60 mg) al cabo de 1-2 h y valores estables al cabo de 3 días^{6,21-24}. Las características farmacocinéticas no se modifican en presencia de alimentos (incluso de una dieta grasa), en pacientes con aclorhidria o cuando se administra con inhibidores de la bomba de protones^{23,25,26}. La tabla compara las propiedades farmacocinéticas de los nuevos anticoagulantes orales directos.

El edoxabán se une a las proteínas plasmáticas en un 55%, porcentaje muy inferior a los del apixabán (87%) y rivaroxabán (~90%), y su volumen de distribución es de 1,5 l/kg⁴⁻⁶; se observa que, tras la administración repetida una vez al día, no se produce una acumulación relevante del fármaco (1,14)²¹. Una pequeña proporción del fármaco

administrado (< 10%) sufre procesos de hidrólisis, conjugación y oxidación (CYP3A4/5) en el hígado, por lo que los fármacos inductores/inhibidores de estos procesos apenas si interactúan con el edoxabán. La hidrólisis se realiza por la carboxilesterasa 1 hepática y conduce a la formación de un metabolito (M-4) activo que alcanza menos del 10% de la exposición de edoxabán^{6,27-29}; la exposición de los restantes metabolitos es menor del 5%. Por la baja concentración plasmática que alcanza y su alta unión a proteínas plasmáticas (80%), no es de esperar que el M-4 contribuya de manera importante a los efectos del edoxabán en individuos con un aclaramiento de creatinina (AclCr) > 60 ml/min³⁰. El edoxabán se elimina sin biotransformar en la orina en un 50% (aclaramiento renal a 11 l/h) y el otro 50% por vía biliar/fecal, y su semivida de eliminación es de 10-14 h^{21,22,25,29}.

In vitro, el edoxabán es un sustrato de la glucoproteína P (GP-P), una bomba que facilita la salida del fármaco y sus metabolitos de la célula en distintos tejidos (enterocitos, hepatocitos, células renales), reduce su absorción y acelera su eliminación intestinal, biliar o renal³¹. Por lo tanto, los inhibidores potentes de la GP-P (amiodarona, drone-

Tabla

Propiedades farmacocinéticas de los anticoagulantes orales

| Parámetro | Dabigatrán | Apixabán | Rivaroxabán | Edoxabán |
|-----------------------------------|--|---|---|--|
| Biodisponibilidad (%) | 6,5 | 50 | Con alimentos, ≥ 80 | 62 |
| T _{máx} (h) | 0,5-2 | 3-4 | 2-4 | 1-2 |
| Unión a proteínas plasmáticas (%) | 35 | 87 | 92-95 | 55 |
| Metabolismo por CYP P450 (%) | No | 25 | 66 | < 4 |
| Interacción con transportadores | GP-P | GP-P, BCRP | GP-P, BCRP | GP-P |
| Eliminación renal (%) | 85 | 27 | 66 (33 como metabolito inactivo) | 35 |
| Semivida (h) | 12-14 | 12 | 5-9 (jóvenes); 11-13 (ancianos) | 10-14 |
| Alimentos | Prolongan el T _{máx} (2 h) | No | Aumentan el AUC un 39%* | No |
| Interacciones con fármacos | Inhibidores/inductores potentes de la GP-P | Inhibidores/inductores potentes de la GP-P y del CYP3A4 | Inhibidores/inductores potentes de la GP-P y del CYP3A4 | Inhibidores potentes de la GP-P |
| Edad | La C _{mín} aumenta un 31% en ≥ 75 años | El AUC aumenta 32% en > 65 años | El AUC aumenta 50% en > 65 años | No |
| Sexo | No | Mayor exposición (18%) en mujeres | No | No |
| Peso | La C _{mín} disminuye (20%) en pacientes con peso > 100 kg | Mayor exposición (30%) en pacientes de menos de 50 kg y menor (30%) en los de más de 120 kg | Mayor exposición (25%) en pacientes de menos de 50 kg y menor (25%) en los de más de 120 kg | La exposición aumenta en pacientes de menos de 60 kg |
| Embarazo | Contraindicado | Contraindicado | Contraindicado | Contraindicado |

AUC: área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas; BCRP (ABCG2): proteína de resistencia de cáncer de mama; C_{mín}: concentraciones plasmáticas al final del intervalo entre dosis; GP-P: glucoproteína P; T_{máx}: tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

*Las dosis de 15 y 20 mg deben tomarse con alimentos.

darona, quinidina, verapamilo) aumentan la exposición al edoxabán (expresada por las C_{máx} y el área bajo la curva [AUC] de las concentraciones plasmáticas), aunque no llegan a duplicarla. Los inhibidores potentes de la GP-P y del CYP3A4/5 (cetoconazol, eritromicina) no producen un aumento de la exposición del edoxabán superior al producido por fármacos que bloquean la GP-P e inhiben ligeramente el CYP3A4/5, lo que confirma que el metabolismo del edoxabán a través del CYP3A4/5 es poco importante. Sin embargo, el edoxabán no inhibe/induce diversas isoformas del citocromo P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4), los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3 o de cationes orgánicos OCT1 y OCT2 o los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3)^{6,25,32}.

Poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas del edoxabán son independientes del sexo³³ y la raza³⁴. En pacientes ancianos aumenta el AUC y disminuye el aclaramiento de edoxabán, posiblemente como consecuencia de la disminución de la función renal con la edad. El estudio ENGAGE AF-TIMI³⁵ incluyó a 5.182 pacientes de edad ≥ 65 años y 2.838 de edad ≥ 75 años, y en el estudio Hokusai-TEV³⁶, 1.334 pacientes (32%) tenían 65 o más años y 560 (14%), 75 o más. En ambos estudios, las incidencias de reacciones adversas en pacientes mayores y menores de 65 años fueron similares. En pacientes con bajo peso corporal (≤ 55 kg), la exposición total a edoxabán aumenta un 13% respecto a los pacientes de más peso corporal (84 kg). Por ello, se recomienda utilizar la dosis de 30 mg/día para los pacientes cuyo peso corporal sea ≤ 70 kg³⁵. Igualmente, en pacientes japoneses con fibrilación auricular, la C_{mín} de edoxabán era 1,8 veces mayor en los pacientes de peso ≤ 60 kg que en los de más de 60 kg³⁷. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia del edoxabán en la población pediátrica.

No hay diferencias en la farmacocinética del edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B), pero no hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave que presenten defectos intrínsecos de la coagulación⁴⁻⁶.

La seguridad y la eficacia del edoxabán no se han analizado en mujeres embarazadas y se desconoce si se elimina por la leche materna, por lo que solo se debe utilizar cuando el beneficio potencial así lo justifique (categoría C)^{4-6,38}.

Insuficiencia renal

El 50% del edoxabán se elimina por vía renal y su concentración plasmática aumenta en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio abierto de 8 semanas de duración realizado en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal (IR) grave, el edoxabán (15 mg/día durante 8 semanas) produjo concentraciones plasmáticas, cambios en el TP y tasa de sangrado similares a los observados tras la administración de 30 o 60 mg/día en pacientes con IR moderada o función renal normal³⁹. En pacientes con TVP sometidos a cirugía ortopédica de extremidades inferiores, los que tenían IR grave recibieron 15 mg de edoxabán y los que la tenían leve, 30 mg²⁰. Al cabo de 7 días de tratamiento, las concentraciones plasmáticas de edoxabán y las incidencias de reacciones adversas y de sangrado eran similares en ambos grupos. Finalmente, en otro estudio realizado en pacientes con AclCr > 50- < 80, 30-50 y < 30 ml/min o en diálisis peritoneal, los valores plasmáticos aumentaban, respectivamente, en un 32, un 74, un 72 y un 93% frente a los pacientes con AclCr ≥ 80 ml/min⁴⁰. Estos resultados explican por qué en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 la dosis de edoxabán se reducía en un 50% en los pacientes con AclCr 30-50 ml/min, y no se recomienda su uso en pacientes con AclCr < 15 ml/min.

En pacientes con enfermedad renal terminal, la exposición al edoxabán disminuía solo en un 7% tras 4 h de diálisis, por lo que no es necesario reajustar la dosis^{4-6,21,22,40,41}.

Relación entre las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas

Tras la administración de edoxabán (10-150 mg) a voluntarios sanos, se observa una correlación lineal entre las $C_{\text{máx}}$ y el curso temporal de los marcadores que indican su acción antitrombótica (actividad anti-Xa, TP, TTPa y GT). El efecto máximo en estos marcadores se alcanza al cabo de 1-3 h (coincidiendo con las $C_{\text{máx}}$) y persisten elevados durante unas 24 h^{4-6,12,21,41,42}. Se ha observado una relación similar en pacientes con TVP o fibrilación auricular^{4-6,25}.

En un estudio de fase II, se observó que las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario ($C_{\text{mín,ss}}$) y $C_{\text{máx}}$, el AUC entre las 0 y las 24 h en estado estacionario (AUC_{ss}) y la incidencia de hemorragias, mayores o no, era significativamente mayor con edoxabán que con warfarina si aquel se administraba en dosis de 30 o 60 mg 2 veces al día, pero estas diferencias desaparecían cuando el edoxabán se administraba una vez al día⁴³.

Finalmente, el modelado de los resultados de los estudios de fase I y II indican que las dosis de 30 y 60 mg una vez al día son las más adecuadas para realizar los estudios de fase III con TVP o fibrilación auricular y que es necesario reducir en un 50% la dosis para los pacientes con peso corporal ≤ 60 kg, IR moderada (AclCr 30-50 ml/min) o que requieran la administración de inhibidores potentes de la GP-P^{36,44,45}.

CONCLUSIONES

El edoxabán es un inhibidor directo, selectivo y reversible del factor Xa; hay correlación entre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que alcanzan su máximo rápidamente (1-2 h) y tienen una semivida de 10-14 h, lo que permite su administración una vez al día. En dosis entre 15 y 150 mg, el edoxabán tiene una farmacocinética lineal y, a diferencia de otros anti-Xa, se une poco a las proteínas plasmáticas y no se biotransforma a través del CYP3A4, lo que podría traducirse en menos riesgo de interacciones farmacológicas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med.* 2011;62:41-57.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;109:569-79.
- Furugohri T, Isobe K, Honda Y, Kamisato-Matsumoto C, Sugiyama N, Nagahara T, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1542-9.
- Camm J, Bounameaux H. Edoxaban. A new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs.* 2011;71:1503-26.
- Lyp GYH, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J.* 2014;35:1844-55.
- Parasrampuria DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Nov 30 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s40262-015-0342-7
- Samama MM, Mendell J, Guinet C, Le Flem L, Kunitada S. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. *Thromb Res.* 2012;129:e77-e82.
- Morishima Y, Honda Y, Kamisato C. Edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits tissue-factor induced human platelet aggregation and clot-bound factor Xa in vitro. *J Thrombosis Haemost.* 2013;11 Suppl 2:688.
- Fukuda T, Tsuji N, Honda Y, Kamisato C, Morishima Y, Shibano T. Comparison of antithrombotic efficacy between edoxaban, a direct factor Xa inhibitor, and fondaparinux, an indirect factor Xa inhibitor under low and high shear rates. *Thromb Haemost.* 2011;106:1062-8.
- Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, Velez M, Yadegar D, Moreno PR, et al. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: Phase-I study of an oral, direct factorXa inhibitor using an ex vivo flow chamber. *Thromb Haemost.* 2007;98:883-8.
- Morishima Y, Honda Y, Kamisato C, Tsuji N, Kita A, Edo N, et al. Comparison of antithrombotic and haemorrhagic effects of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, with warfarin and enoxaparin in rats. *Thromb Res.* 2012;130:514-9.
- Zahir H, Matsushima N, Halim AB, HeL, Zhang G, Lee F, et al. Edoxaban administration following enoxaparin: a pharmacodynamic, pharmacokinetic, and tolerability assessment in human subjects. *Thromb Haemost.* 2012;108:166-75.
- Mendell J, Noveck RJ, Shi M. Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60:335-41.
- Cuker A, Husseinzadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39:288-94.
- Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2015 [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv676>
- Douxflis J, Chatelain B, Chatelain C, Dogné JM, Mullier F. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2016;115:368-81.
- Mani H, Kasper A, Lindhoff-Last E. Measuring the anticoagulant effects of target specific oral anticoagulants—reasons, methods and current limitations. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;36:187-94.
- Mendell J, Noveck RJ, Shi M. A randomized trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, following a switch from warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:966-78.
- Wolzt M, Samama MM, Kapiotis S, Ogata K, Mendell J, Kunitada S. Effect of edoxaban on markers of coagulation in venous and shed blood compared with fondaparinux. *Thromb Haemost.* 2011;105:1080-90.
- Fuji T, Satoru F, Yasuyuki A, Shintaro T, Yoshiko K. Evaluation of edoxaban in Japanese patients with severe renal impairment undergoing lower-limb orthopedic surgery. *J Thrombosis Haemost.* 2013;11 Suppl 2:556.
- Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50:743-53.
- Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharm Drug Dev.* 2013;2:358-66.
- Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:687-94.
- Parasrampuria DA, Kanamaru T, Connor A, Wilding I, Ogata K, Shimoto Y, et al. Evaluation of regional gastrointestinal absorption of edoxaban using the enterion capsule. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:1286-92.
- Edoxaban, Ficha técnica [citado 11 Mar 2016]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_es.pdf
- Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:687-94.
- Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2012;40:2250-5.
- Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:789-98.
- Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2012;40:2250-5.
- Jönsson S, Simonsson US, Miller R, Karlsson MO. Population pharmacokinetics of edoxaban and its main metabolite in a dedicated renal impairment study. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:1268-79.
- Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13:331-42.
- Mikikaichi T, Yoshigae Y, Masumoto H, Imaoka T, Rozehnal V, Fischer T, et al. Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug's disposition. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:520-8.
- Mendell J, Shi M. Safety, tolerability, pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) profiles of edoxaban in healthy post-menopausal or surgically sterile females, and healthy elderly males. *ESC Eur Heart J.* 2011;32:461.
- Yin OQ, Miller R. Population pharmacokinetics and dose-exposure proportionality of edoxaban in healthy volunteers. *Clin Drug Investig.* 2014;34:743-52.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. The EAFTI. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
- Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-15.
- Yamashita T, Koretsune Y, Yasaka M, Inoue H, Kawai Y, Yamaguchi T, et al. Randomized, multicenter, warfarin-controlled phase II study of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J.* 2012;76:1840-7.
- Mendell J, Johnson L, Chen S. An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:1395-405.

39. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M. Evaluation of edoxaban in patients with atrial fibrillation and severe renal impairment. *ESC Eur Heart J* 2013;34 Suppl 1.
40. Ridout G, De la Motte S, Niemczyk S, Sramek P, Johnson L, Jin J, et al. effect of renal function on edoxaban pharmacokinetics and on population PK model. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:1091-130.
41. Parasrampur D, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha P, Chatham N, He L, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing hemodialysis. *J Thrombosis Haemost.* 2013;11 Suppl 2:255.
42. Chung N, Jeon HK, Lien LM, Lai WT, Tse HF, Chung WS, et al. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2011;105:535-44.
43. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2010;104:633-41.
44. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2012;107:925-36.
45. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor XA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010;160:635-641.e2.