

boletín de evaluación FARMACOTERAPÉUTICA de nuevos medicamentos

Nº 5 / AÑO 2009

CENTRO DE INFORMACIÓN Farmacoterapéutica

△ Rivaroxaban

Principio activo	Rivaroxaban
Nombre comercial	Xarelto®
Presentación/ PVP	10 mg, 30 comprimidos recubiertos 172,55 €
	10 mg, 10 comprimidos recubiertos 63,54 €
Grupo terapéutico ATC	B01AX06. Otros agentes antitrombóticos
Laboratorio fabricante	BAYER HEALTHCARE
Fecha de comercialización	Junio 2009
Condición de dispensación	Receta médica. Aportación reducida

Evaluación..... MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles.

Fecha de evaluación:.....Noviembre de 2009

1 Descripción

Rivaroxaban (RIVA) es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, la inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación, inhibiendo tanto la formación de trombina como de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no muestra efecto sobre las plaquetas.

Rivaroxaban modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente. El tiempo de TP debe hacerse en segundos ya que el INR (razón internacional normalizada) solo está calibrado y validado para los cumarínicos. El tiempo de tromboelastografía parcial activada (TTPa) y el

HepTest también están prolongados de manera dosis-dependiente, pero no se recomiendan para evaluar el efecto de rivaroxaban. En la práctica clínica, no es necesario monitorizar los parámetros de coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban.

Tras la administración oral de 10 mg su absorción es rápida (alcanza la Cmax en 2-4h) teniendo una alta biodisponibilidad (80%-100%); su farmacocinética es lineal (tanto la Cmax como el ABC son proporcionales a la dosis). La ingesta de alimentos no afecta al ABC ni a la Cmax. La unión a proteínas plasmáticas

es alta (92-95%). De la dosis administrada 1/3 se elimina inalterado por los riñones, los 2/3 restantes se metabolizan mediante CYP3A4, CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP, siendo los metabolitos resultantes inactivos. Su semivida de eliminación está entre 7 y 11 horas.

Las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas directamente con el efecto terapéutico o con la operación quirúrgica: destacan trastornos gastrointestinales (náusea, vómito, estreñimiento) y de sangre (hemorragia). Otras reacciones adversas frecuentes fueron aumento de GGT, aumento transaminasas.

2 Indicación autorizada

Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

3 Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 10 mg al día, en toma única diaria. La dosis de inicio se tomará entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento vendrá determinada por el tipo de cirugía:

Cirugía mayor de cadera: se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.

Cirugía mayor de rodilla: se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

Si se omite una dosis el paciente deberá tomar RIVA inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día como antes.

RIVA podrá tomarse con o sin alimentos

Poblaciones especiales

Insuficiencia Hepática (IH): contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente elevado de hemorragia. Puede utilizarse con precaución en pacientes cirróticos con IH moderada (Child Pugh B) si no está asociada a coagulopatía. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con otras hepatopatías.

Insuficiencia Renal (IR): en la IR grave está aumentada significativamente la Cp de RIVA,

por ello cuando el aclaramiento de creatinina es <15 ml/min no está recomendado su uso y habrá que tener precaución cuando el aclaramiento de creatinina está entre 15 y 29 ml/min. En la IR moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min) se usará con precaución si el paciente recibe medicación concomitante que aumenten la concentración de RIVA. En el caso de IR leve (aclaramiento de creatinina de 50 y 80 ml/min) no es necesario ajuste de dosis.

Paciente mayor a 65 años: no es necesario ajuste de dosis.

Niño y adolescente: no administrar en menores de 18 años por ausencia de datos de eficacia/seguridad.

Embarazo y lactancia: contraindicado en ambos casos. La mujer en edad fértil debe evitar quedar embarazada durante el tratamiento con RIVA.

Peso corporal: no es necesario ajuste de dosis.

Sexo: no es necesario ajuste de dosis.

4 Datos de eficacia en los ensayos clínicos realizados

Presentamos datos de 4 EC: dos de reemplazo total de cadera y dos de rodilla

Abreviaturas; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; TEV grave: TVP proximal + EP.

Población a estudio: fueron excluidos además de <18 años y mujeres embarazadas

o en lactancia, pacientes con sangrado activo o riesgo de sangrado y aquellas donde este contraindicado el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular, pacientes con patología hepática (hepatitis aguda, crónica activa, cirrosis), insuficiencia renal severa o tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa del virus VIH. Conviene destacar

que fueron excluidos pacientes con fractura de cadera

A: CARACTERÍSTICAS ENSAYOS. Los cuatro estudios fueron diseñados con siguientes características: ALEATORIZADOS, DOBLE-CIEGO, DOBLE-SIMULACIÓN y PARALELOS, COMPARADOR ACTIVO (ENOXAPARINA).

Estudios	RIVA DOSIS/DURACIÓN	ENOXAPARINA DOSIS/DURACIÓN	TRATADOS CON RIVA	TRATADOS CON ENOXAPARINA
RECORD 1	reemplazo CADERA: misma duración tratamiento en los dos brazos (35 días) INICIO TTO: RIVA (6-8H DESPUES OPERACIÓN); ENOXA (12 HORAS ANTES)			
RECORD 1	10 MG/24H 35±4 DÍAS	40 MG/24H 35±4 DÍAS	2266: PA 2209: PS 1595: PE	2275: PA 2224: PS 1558: PE
RECORD 2	reemplazo CADERA: mayor duración tratamiento con RIVA (35 vs. 13días) INICIO TTO: RIVA (6-8H DESPUES OPERACIÓN); ENOXA (12 HORAS ANTES)			
RECORD 2	10 MG/24H 35±4 DÍAS	40 MG/24H 13±2 DÍAS	1252: PA 1228: PS 864: PE	1257: PA 1229: PS 869: PE
RECORD 3	reemplazo RODILLA: misma duración tratamiento (13 días) INICIO TTO: RIVA (6-8H DESPUES OPERACIÓN); ENOXA (12 HORAS ANTES)			
RECORD 3	10 MG/24H 12±2 DÍAS	40 MG/24H 13±2 DÍAS	1254: PA 1220: PS 824: PE	1277: PA 1239: PS 878: PE
RECORD 4	Reemplazo RODILLA: misma duración tratamiento (13días) pero pauta de ENOXA (30mgr/12h) superior que en los estudios Record 1, 2,3 (40mg/24h.) INICIO TTO: RIVA (6-8 H DESPUES OPERACIÓN); ENOXA (12-24 H. DESPUES)			
RECORD 4	10 MG/24H 12±4 DÍAS	30 MG/12H 13±4 DÍAS	1584: PA 1526: PS 965: PE	1564: PA 1508: PS 959: PE
PA: Pacientes aleatorizados PS: Pacientes incluidos en el análisis de seguridad. PE: Pacientes incluidos en el análisis de eficacia por INTENCION DE TRATAR				

B: ANALISIS DE LA POBLACION DE LOS BRAZOS A ESTUDIO:

Población de los brazos bien equilibrados.

Representativos de la población diana y de la población objetivo.

60% de los paciente recibieron anestesia regional

El número de abandonos y las causas fueron equilibrados entre brazos, completando los estudios aproximadamente un 88-89% de los pacientes, tanto en reemplazo de cadera como de rodilla.

C: VARIABLES DE LOS ESTUDIOS.

Variable Principal de eficacia: definida

como cualquier trombosis venosa profunda; fue una variable compuesta de TVP+EP no fatal+ muerte por cualquier causa.

Variable Secundaria de eficacia: definida como trombosis venosa profunda mayor; fue una variable compuesta de TVP proximal + EP no mortal o muerte por tromboembolismo venoso.

Nota: la presencia o ausencia de TVP se determino mediante venografía bilateral hecha el día posterior a la toma de la última dosis del fármaco.

Variable Principal de Seguridad: hemorragia grave hasta 2 días después de la última dosis de tratamiento. Definida esta coma aquella hemorragia que afectó a órgano vital, aquella

que requirió intervención quirúrgica, aquella fuera del sitio quirúrgico asociada a una caída de al menos 2g/dL de hemoglobina o aquella que requirió transfusión de dos o más unidades transfundidas, o fatal.

D- ANALISIS DE LA EFICACIA: METODOS ESTADISTICOS

RECORD 1,3 y 4: se analizó primero la no inferioridad de RIVA frente a ENOXA por protocolo (PP) y si se demostraba "no inferioridad" se hacía un análisis de superioridad por MITT (Intención de tratar modificado).

RECORD 2: se busco la superioridad por intención de tratar modificado (MITT).

E-RESULTADOS

estudio RECORD 1 (reemplazo CADERA)						
criterio	Rivaroxaban		Enoxaparina		Reducción riesgo absoluto	Valor P
	Acontecimientos / total	%(IC95%)	Acontecimientos / total	%(IC95%)	%(IC95%)	
Variable principal	18/1595	1,1(0,7-1,8)	58/1558	3,7(2,8-4,8)	-2,6 (-3,7 a -1,5)	<0,001
Tromboembolismo venoso grave	4/1686	0,2(0,1-0,6)	33/1678	2(1,4-2,8)	-1,7 (-2,5 a -1)	<0,001
Hemorragia grave	6/2209	0,3%	2/2224	0,1%	-0,2(-0,4;0,1)	N.S
estudio RECORD 2 (reemplazo CADERA)						
Variable principal	17/864	2(1,2 - 3)	81/869	9,3(7,5-11)	7,3(5-9)	<0,0001
Tromboembolismo venoso grave	6/961	0,6(0,2-1,4)	49/962	5(3,8-6,7)	4,5(3-6)	<0,0001
Hemorragia grave	1/1128	<0,1(<0,1-0,5)	1/1229	<0,1(<0,1-0,5)	0	N.S
estudio RECORD 3 (reemplazo RODILLA)						
Variable principal	79/824	9,6(8-12)	166/878	19(16-22)	-9,2 (-12 a -6)	<0,001
Tromboembolismo venoso grave	9/908	1(0,5-2)	24/925	2,6(1,7-3,8)	-1,6 (-2,8 a -0,4)	0,01
Hemorragia grave	7/1220	0,6(0,2-1,2)	6/1239	0,5(0,2-1)	-0,1(0,7;0,5)	N.S
estudio RECORD 4 (reemplazo RODILLA)						
Variable principal	67/965	7(5,5 a 9)	97/959	10(8 a 12)	-3,1(-5,6 a -0,7)	0,0118
Tromboembolismo venoso grave	13/1122	1,3	22/1112	2,0	-0,8 (-1,8 a 2,2)	N.S
Hemorragia grave	10/1526	0,7(0,3 a 1,2)	4/1508	0,3(0,1 a 0,7)	-----	N.S

- Riva muestra superioridad frente la ENOXa (cuando esta es usada en un régimen adecuado) tanto en la variable principal como en la mas rigurosa variable secundaria (TVE grave) como se ve en los ensayos clínicos RECORD1 (reemplazo cadera) y RECORD3 (reemplazo de rodilla).
- En el caso del estudio RECORD2 RIVA muestra superioridad frente la ENOXa, pero la profilaxis con RIVA se extendió hasta los 35 días vs. 13 días con ENOXa.
- En RECORD4, RIVA se muestra superior en la variable principal pero no en la secundaria pero la pauta de ENOXa es de 30mg/12h frente a 40mg/24h de los otros estudios, además de que el inicio de tratamiento con ENOXa es posterior a la operación quirúrgica.
- En cuanto a la variable principal de seguridad (hemorragias graves) no se encuentran diferencias entre los dos tratamientos.

5 Datos de seguridad

5.1. Sangrados: pacientes de estudios en fase III que recibieron tratamiento durante 35 días.

	RIVA 10 mg; N(%) N=3411; n(%)	Enoxa 40 mg/24h N=2198; n(%)
Cualquier sangrado	201(5,9%)	109 (5%)
Cualquier sangrado, mayor o no, clínicamente relevante	108 (3,1)	42 (1,9%)
Sangrado mayor	6 (0,17%)	1(<0,1%)

Los sangrados en el caso de los pacientes a tratamientos con RIVA son ligeramente superiores a los de los tratados con ENOXa, pero no hay diferenciase en el caso de sangrados en órganos críticos.

5.2. Reacciones adversas, clasificadas por órganos o sistemas.

Frecuentes (entre 1% y 10%):

- Sangre:** anemia (incluidos parámetros de laboratorio respectivos).
- Vascular:** hemorragia después de la intervención (incluida anemia postoperatoria y hemorragia en la herida).
- Gastrointestinal:** náuseas.

- Exploraciones complementarias: aumento de la GGT y de transaminasas.

Poco frecuentes (entre 0.1% y 1%):

- Sangre:** trombocitemia (incluido aumento de recuento de plaquetas).
 - Vascular:** hemorragia (incluida digestiva), hematemesis, hematuria, epistaxis, hipotensión.
 - Gastrointestinal:** estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, sequedad de boca y vomito.
 - Exploraciones complementarias:** hiperbilirrubinemia, aumento de lipasa, amilasa, LDL, fosfatasa alcalina.
 - Renal y urinario:** IR (incluido aumento de creatinina e urea en sangre)
 - Músculoesquelético:** dolor en las extremidades.
 - Trastornos generales y complicaciones del procedimiento:** edema localizado, edema periférico, sensación de malestar (incluido fatiga y astenia), fiebre. Secreción en la herida.
 - Piel y tejido subcutáneo:** Prurito, exantema, urticaria, contusión
- Raras (ente 0,1% e 0,01%):
- Aumento bilirrubina conjugada, dermatitis, alergia, alteración de la función hepática.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hemorragia activa, clínicamente significativa

- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia
- Embarazo y lactancia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

- Riesgo hemorrágico:** se realizará monitorización clínica (en la búsqueda de sangrado o anemia) durante el tratamiento. Cualquiera disminución inexplicable da hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.
- Otros factores de riesgo hemorrágico por los que RIVA –al igual que cualquier agente antitrombótico– deberá usarse con precaución:**
 - Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos.
 - Hipertensión arterial grave y no controlada.
 - Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa.
 - Retinopatía vascular.
 - Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente.
 - Anomalías vasculares intramedulares o intracerebrales.
 - Cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente.
- Cirugía de fractura de cadera:** por falta de experiencia, no se aconseja el uso de RIVA.
- Anestesia neuroaxial (espinal/ epidural) y punción (lumbar/epidural):** al recibir medicación antitrombótica tienen riesgo de presentar hematoma epidural o espinal y por lo

tanto parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos pueden estar aumentados con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. También habrá mayor riesgo cuando se llevan a cabo punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas. Deberá controlarse con frecuencia signos de deterioro neurológico (por ej.: adormecimiento, debilidad piernas, disfunción intestinal o vesical). Si se observan signos neurológicos será necesario un diagnóstico rápido y tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial el médico deberá evaluar el beneficio frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la profilaxis.

El catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas desde la última administración de RIVA. La siguiente dosis de RIVA debe administrarse en un plazo no inferior a 6 horas después de la retirada del catéter. Si se produce una punción traumática, la administración de RIVA deberá retrasarse 24 horas.

• **Interacción con inductores e inhibidores de CYP3A4 (ver interacciones).**

Interacciones farmacológicas:

• **Inhibidores del CYP3A4 y de la proteína transportadora P-gp (glucoproteína P):** los inhibidores potentes de estas enzimas: antimicóticos azólicos (ej.: ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (ej.: ritonavir) no se recomienda usarlos con RIVA ya que incrementan de manera significativa los efectos de estos (aumento hemorragias). En el caso del azólico fluconazol cabe esperar un menor efecto por lo que se podía usar concomitantemente con precaución.

Es previsible que aquellos medicamento que solo inhiban intensamente una de las vías de eliminación de RIVA (CYP3A4 o P-gp), aumenten la Cp de RIVA en menor grado, así por ej.: claritrimicina (500mg/12mg) potente inhibidor de CYP3A4 y débil de P-gp aumenta la ABC de RIVA 1,5 veces, este aumento no se considera clínicamente relevante, lo mismo ocurre con la eritromicina (500mg/8h).

• **Anticoagulantes:** debido al aumento de riesgo de hemorragias debe tenerse precaución

en el uso concomitante de RIVA junto con otros anticoagulantes.

• **AINes e inhibidores de la agregación plaquetaria:** deberá tenerse precaución en su uso concomitante, pues estos medicamentos aumentan de por sí el riesgo de hemorragia.

• **Inductores del CYP3A4:** pueden disminuir el ABC hasta un 50% de RIVA y por ello su efecto farmacológico. Así cuando se usan concomitantemente inductores potentes de esta encima coma por ej.: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan y RIVA deberá hacerse con precaución.

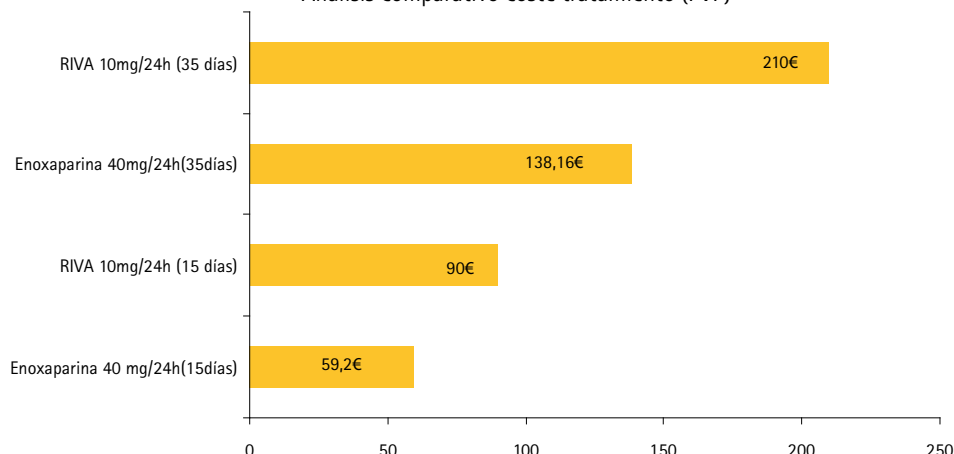
• **Otros tratamientos concomitantes:** no se observó interacción significativa cuando RIVA se administra concomitantemente junto con midazolam (sustrato de CYP3A4), digoxina (sustrato de P-gp) o atorvastatina (sustrato de CYP3A4 y de P-gp).

• **Parámetros de laboratorio:** los parámetros de coagulación (por ej.: TP, TTPa, HepTest) se afectan de la misma manera esperada debido al mecanismo de acción de RIVA.

• **RIVA: no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP.**

6 Custo do tratamento por mes

Análisis comparativo coste tratamiento (PVP)



7 Avaliación terapéutica

MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) con medios farmacológicos es necesaria para reducir el número de eventos en los pacientes de alto riesgo como son los sometidos a cirugía ortopédica: artroplasia de rodilla o cadera. La evidencia actual muestra que la profilaxis recomendada es con HBPM o fondaparinux. El tiempo recomendado de duración del tratamiento es entre 10 y 35 días.

RIVA es un nuevo anticoagulante que, atendiendo a los estudios presentados en este boletín, parece demostrar superioridad en la eficacia frente a la enoxaparina.

Su seguridad parece semejante a ENOXa en las pautas y dosis utilizadas en los estudios. Como RIVA parece causar un número ligeramente superior de sangrados frente a ENOXa se deberá tener precaución en su uso máximo al no haber antídoto (a diferencia de la HBPM), especialmente en pacientes con: hipertensión mal controlada, IH, IR, los tratados con medicamentos que afecten a la hemostasia o con medicamentos que utilicen las mismas vía de metabolización; además habrá que hacer especial hincapié para evitar un posible error de sobredosificación.

RIVA presenta la ventaja de su administración vía oral (más cómodo para el paciente) no

siendo necesario un entrenamiento previo; además no hay que administrarlo antes de la operación quirúrgica, pero desconocemos si la ventaja de administrarlo por vía oral mejora o no el cumplimiento terapéutico domiciliario del paciente con respecto a las HBPM. La administración oral podría tener el inconveniente en los casos donde el paciente presente vómitos postoperatorios.

Consideramos que RIVA por su eficacia y seguridad en cirugía ortopédica es una alternativa a los tratamientos actuales en las indicaciones que aparecen en su ficha técnica.

Débese prescribir de maneira moi rigorosa a pacientes que cumbran coa indicación autorizada. **CLASIFICACIÓN**

NOVEDAD TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

El nuevo medicamento supone un tratamiento eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

La novedad supone una mejora evidente en la eficacia o seguridad del tratamiento o control de una enfermedad que ya disponía de tratamiento.

MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles.

POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA

El nuevo medicamento no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otras alternativas para la enfermedad para la que está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

La bibliografía disponible sobre la novedad terapéutica es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia insuficiente, que no permite establecer conclusiones significativas.

Bibliografía.

- Laboratorios Bayer Schering Pharma AG . Rivaroxaban (Xarelto®). Ficha técnica.
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm>
- Bengt I. Eriksson y col. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty (RECORD1). The New England Journal of Medicine. June 26,2008. Vol 358, nº.26, 2765-2775.
- Kakkar AK y col. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial (RECORD2). Lancet 2008 jul5;372(9632):31-9
- Michael R. Lassen y col. Rivaroxaban versus enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty (RECORD3). The New England Journal of Medicine. June 26,2008.Vol 358. nº.26, 2776-2786.
- Alexander GG Turpie. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. Lancet 2008, Vol 373 May 16,2009: 1673-1680.

La información contenida en este boletín es fruto de la revisión de la evidencia científica disponible hasta el momento; por lo tanto, es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos futuros que se produzcan.

ISSN: 1989-2551
DL: C-3734-08

Santaló Ríos J., Represa Veiga S., Reboredo García S., González-Criado Mateo C.
CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA - SUBDIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS
CONSELLERÍA DE SANIDAD

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)
Tfns: 881 540 257 / 881 540 286 Fax: 881 541 804 e-mail: infomega@sergas.es