

boletín de avaliación FARMACOTERAPÉUTICA de novos medicamentos

Nº 5 / ANO 2009

CENTRO DE INFORMACIÓN Farmacoterapéutica

△ Rivaroxaban

Principio activo	Rivaroxaban
Nome comercial	Xarelto®
Presentación/ PVP	10 mg, 30 comprimidos recubertos 172,55 €
	10 mg, 10 comprimidos recubertos 63,54 €
Grupo terapéutico ATC	B01AX06. Outros axentes antitrombóticos
Laboratorio fabricante	BAYER HEALTHCARE
Data de comercialización	Xuño 2009
Condición de dispensación	Receita médica. Achega reducida

Aviación MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

Data de aviación: Novembro de 2009

1 Descrición

Rivaroxaban (RIVA) é un inhibidor directo do factor Xa altamente selectivo, a inhibición do factor Xa interrompe as vías intrínseca e extrínseca da ferverza da coagulación, inhibindo tanto a formación de trombina coma de trombos. Rivaroxaban non inhibe a trombina (factor II activado) e non amosa efecto sobre as plaquetas.

Rivaroxaban modifica o tempo de protrombina (TP) de forma dosedependente. O tempo de TP débese facer en segundos xa que o INR (razón internacional normalizada) só esta calibrado e validado para os cumarínicos. O tempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) e o

HepTest tamén están prolongados de maneira dose-dependente, pero non se recomendan para avaliar o efecto de rivaroxaban. Na práctica clínica non é necesario monitorizar os parámetros de coagulación durante o tratamento con rivaroxaban.

Tras a administración oral de 10 mg a súa absorción é rápida (acada a C_{pm} en 2-4h) tendo unha alta biodisponibilidade (80%-100%), a súa farmacocinética é lineal (tanto a C_{pm} coma a ABC son proporcionais á dose). A inxesta de alimentos non afecta a ABC nin a C_{pm}. A unión a proteínas plasmáticas

é alta (92-95%). Da dose administrada 1/3 elimínase inalterado polos riles, os 2/3 restantes metabolízanse mediante CYP3A4, CYP2J2 e mecanismos independentes do CYP, sendo os metabolitos resultantes inactivos. A súa semivida de eliminación está entre 7 e 11 horas.

As reaccións adversas máis frecuentes están relacionadas directamente co efecto terapéutico ou coa operación cirúrxica: destacan trastornos gastrointestinais (náusea, vomito, estrinximento) e de sangue (hemorrxia). Outras reaccións adversas frecuentes foron o aumento de GGT e o aumento das transaminasas.

2 Indicacións autorizadas

Prevención do tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirurxía electiva de substitución de cadeira ou xeonllo.

3 Posoloxía e forma de administración

A dose recomendada é de 10 mg por día, en toma única diaria. A dose de inicio tomarase entre 6 e 10 horas despois da intervención cirúrxica, sempre que se establecese a hemostase.

A duración do tratamento virá determinada polo tipo de cirurxía:

Cirurxía maior de cadeira: recoméndase unha duración do tratamento de 5 semanas.

Cirurxía maior de xeonllo: recoméndase unha duración de tratamento de 2 semanas.

Se se omite unha dose, o paciente deberá tomar RIVA inmediatamente e continuar ao día seguinte coa toma unha vez ao día como antes.

RIVA poderá tomarse con ou sen alimentos

Poboacións especiais

Insuficiencia hepática (IH): contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía e a risco clinicamente elevado de hemorraxia. Pódese utilizar con precaución en pacientes cirróticos con IH moderada (Child Pugh B) se non está asociada a coagulopatía. Non é necesario axuste de dose en pacientes con outras hepatopatías.

Insuficiencia renal (IR): na IR grave está aumentada significativamente a Cp do RIVA,

por isto cando o aclaramento de creatinina é <15 ml/min non está recomendado o seu uso e haberá que ter precaución cando o aclaramento de creatinina está entre 15 a 29 ml/min. Na IR moderada (aclaramento creatinina entre 30 e 49 ml/min) usarase con precaución se o paciente recibe medicación concomitante que aumente a concentración de RIVA. No caso de IR leve (aclaramento de creatinina de 50 a 80 ml/min) non é necesario axuste de dose.

Paciente maior a 65 anos: non é necesario

axustar a dose.

Neno e adolescente: non en menores de 18 anos por ausencia de datos de eficacia/seguridade.

Embarazo e lactación: contraindicado nos dous casos. A muller en idade fértil debe evitar quedar embarazada durante o tratamento con RIVA

Peso corporal: non é necesario axustar a dose.

Sexo: non é necesario axustar a dose.

4 Datos de eficacia nos ensaios clínicos realizados

Presentamos datos de catro EC: dous de substitución total de cadeira e dous de xeonllo

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

Poboación a estudo: foron excluídos ademais de <18 anos e mulleres embarazadas ou

en lactación, pacientes con sangrado activo ou risco de sangrado que condicionase contraindicación no tratamento con heparinas de baixo peso molecular, pacientes con patoloxía hepática (hepatite aguda, crónica activa, cirrose), insuficiencia renal severa ou tratamento concomitante con inhibidores da protease do

virus VIH. Convén destacar que foron excluídos pacientes con fractura de cadeira.

A: CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS.

Os catro estudos foron deseñados coas seguintes características: ALEATORIZADOS, DOBRE CEGO, DOBRE SIMULACIÓN e PARALELOS, COMPARADOR ACTIVO (ENOXAPARINA).

Estudos	RIVA DOSE/DURACIÓN	ENOXAPARINA DOSE/DURACIÓN	TRATADOS CON RIVA	TRATADOS CON ENOXAPARINA
RECORD 1	substitución CADEIRA: mesma duración tratamento nos dous brazos (35 días) INICIO TTO: RIVA (6-8H DESPOIS 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	substitución CADEIRA: maior duración do tratamento con RIVA (35 vs. 13 días) INICIO TTO: RIVA (6-8H DESPOIS 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	substitución XEONLLO: mesma duración do tratamento (13 días) INICIO TTO: RIVA (6-8H DESPOIS 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	Substitución XEONLLO: mesma duración do tratamento (13 días) pero pauta de ENOXA (30 mg/12h) superior que nos outros estudos Record 1,2,3 (40mg/24h). INICIO TTO: RIVA (6-8H DESPOIS OPERACIÓN); ENOXA (12-24 HORAS DESPOIS)			
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 incluídos na análise de seguridade. PE: Pacientes incluídos na análise de eficacia por INTENCIÓN DE TRATAR				

B: ANÁLISE DA POBOACIÓN DOS BRAZOS A ESTUDO:

Poboación dos brazos ben equilibrados. Representativos da poboación diana e da poboación obxectivo.

60% dos paciente recibiron anestesia rexional.

O número de retiros e as causas foi equilibrado entre brazos, completando os estudos aproximadamente un 88-89% dos pacientes, tanto en substitución de cadeira coma de xeonllo.

C: VARIABLES NOS ESTUDOS.

Variable principal de eficacia: definida como calquera trombose venosa profunda, foi unha

variable composta de TVP+EP non fatal+ morte por calquera causa.

Variable secundaria de eficacia: definida como trombose venosa profunda maior foi unha variable composta de TVP proximal + EP non mortal ou morte por tromboembolismo venoso.

Nota: a presenza ou ausencia de TVP determinouse mediante venografía bilateral feita o día posterior á toma da última dose do fármaco)

Variable principal de seguridade: hemorraxia grave ata dous días despois da última dose de tratamento. Definida esta como aquela hemorraxia que afectou un órgano vital, aquela que requiriu intervención cirúrxica,

aquela fóra do sitio cirúrxico asociada a unha caída polo menos de 2 g/dL da hemoglobina ou aquela que requiriu transfusión de dúas ou máis unidades transfundidas, ou fatal.

D: ANALISE DA EFICACIA: MÉTODOS ESTATÍSTICOS

RECORD 1, 3 e 4: avalíouse primeiro a non inferioridade da RIVA fronte a ENOXA por protocolo (PP) e se se amosaba a "non inferioridade" facíase unha análise de superioridade por MITT (Intención de tratar modificado).

RECORD 2: buscou a superioridade por intención de tratar modificado (MITT).

E-RESULTADOS

estudo RECORD 1 (substitución CADEIRA)						
criterio	Rivaroxaban		Enoxaparina		Redución do risco absoluto	Valor P
	Acontecementos / total	%(IC95%)	Acontecementos / 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
estudo RECORD 2 (substitución CADEIRA)						
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
estudo RECORD 3 (substitución xeonllo)						
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
estudo RECORD 4 (substitución xeonllo)						
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 amosa superioridade fronte a ENOXa (cando esta é usada nun réxime adecuado) tanto na variable principal como na máis rigorosa variable secundaria (TVE grave) como se ve nos ensaios clínicos RECORD1 (substitución de cadeira) e RECORD3 (substitución de xeonllo).
- No caso do estudo RECORD2 a RIVA amosa superioridade fronte a ENOXa, pero a profilaxe con RIVA estendeuse no tempo ata os 35 días vs. 13 días con ENOXa
- No RECORD4 a pauta de ENOXa e de 30 mg/12 h fronte a 40mg/24h dos outros estudos. RIVA amósase superior estatisticamente na variable principal pero non na secundaria.
- En canto á variable principal de seguridade (hemorraxias graves) non se atopa diferenza entre os dous tratamentos

5 Datos de seguridade

5.1. Sangrados: pacientes de estudos en fase III que recibiron tratamento durante 35 días.

	RIVA 10 mg; N(%) N=3411; n(%)	Enoxa 40 mg/24h N=2198; n(%)
Calquera sangrado	201(5,9%)	109 (5%)
Calquera sangrado, maior ou non, clinicamente relevante	108 (3,1%)	42 (1,9%)
Sangrado maior	6 (0,17%)	1(<0,1%)

Os sangrados no caso dos pacientes a tratamentos con RIVA son lixeiramente superiores aos dos tratados con ENOXa, pero non hai diferenzas no caso de sangrados en órganos críticos.

5.2. Reaccións adversas, clasificadas por órganos ou sistemas.

Frecuentes (entre 1% e 10%):

- Sangue:** anemia (incluídos parámetros de laboratorio respectivos).
- Vascular:** hemorraxia despois da intervención (incluída anemia postoperatoria e hemorraxia na ferida).
- Gastrointestinal:** náuseas.

- Exploracións complementarias:** aumento da GGT e de transaminasas.

Pouco frecuentes (entre 0.1% e 1%):

- Sangue:** trombocitemia (incluído aumento do recuento de plaquetas).
 - Vascular:** hemorraxia (incluída dixestiva), hematémese, hematuria, epistaxe, hipotensión.
 - Gastrointestinal:** estrinximento, diarrea, dor abdominal, dispepsia, sequidade boca e vomito.
 - Exploracións complementarias:** hiperbilirrubinemia, aumento de lipase, amilase, LDL, fosfatase alcalina.
 - Renal e urinario:** IR (incluído aumento da creatinina e urea en sangue).
 - Musculoesquelético:** dor nas extremidades.
 - Trastornos xerais e complicacións do procedemento:** edema localizado, edema periférico, sensación de malestar (incluído fatiga e astenia), febre. Secreción na ferida.
 - Pel e tecido subcutáneo:** prurito, exantema, urticaria, contusión.
- Raras (entre 0,1% e 0,01%):
- Aumento bilirrúbina conxugada, dermatite, alerxia, alteración da función hepática.

Contraindicacións:

- Hipersensibilidade ao principio activo ou a algún dos excipientes.
- Hemorraxia activa, clinicamente significativa.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía e a

risco clinicamente relevante de hemorraxia.

- Embarazo e lactación.

Advertencias especiais e precaucións no uso:

- Risco hemorráxico:** realizarase monitorización clínica (na busca de sangrado ou anemia) durante o tratamento. Calquera diminución inexplicable da hemoglobina ou da presión arterial requirirá a busca dunha zona de sangrado.
- Outros factores de risco hemorráxico polos que RIVA –o mesmo que calquera axente antitrombótico– deberá usarse con precaución:**
 - Trastornos da coagulación conxénitos ou adquiridos.
 - Hipertensión arterial grave e non controlada.
 - Enfermidade gastrointestinal ulcerosa activa.
 - Retinopatía vascular.
 - Hemorraxia intracranial ou intracerebral recente.
 - Anomalías vasculares intramedulares ou intracerebrais.
 - Cirurxía cerebral, espinal ou oftálmica recente.
- Cirurxía de fractura de cadeira:** por falta de experiencia, non se aconsella o uso de RIVA
- Anestesia neuroaxial (espinal/epidural) e punción (lumbar/epidural):** ao recibir medicación antitrombótica teñen risco de presentar hematoma epidural ou espinal e polo tanto parálise a longo prazo ou per-

manente. O risco destes eventos pode estar aumentado co uso de catéters epidurais permanentes tras a intervención ou co uso concomitante de medicamentos que afectan a hemostase. Tamén haberá maior risco cando se levan a cabo puncións epidurais ou espiñais traumáticas ou repetidas. Deberán controlarse con frecuencia os signos de deterioración neurolóxica (por ex.: adormecemento, debilidade nas pernas, disfunción intestinal ou vesical). Se se observan signos neurolóxicos será necesario un diagnóstico rápido e tratamento urxente. Antes da intervención neuroaxial o médico deberá avaliar o beneficio fronte ao risco nos pacientes con tratamento anticoagulante ou que van recibir medicamentos anticoagulantes para a profilaxe.

O catéter epidural non se deberá retirar antes de 18 horas dende a última administración de RIVA. A seguinte dose de RIVA débese administrar nun prazo non inferior a 6 horas despois da retirada do catéter. Se se produce unha punción traumática, a administración de RIVA deberá atrasarse 24 horas.

• Interacción con indutores e inhibidores do CYP3A4 (ver interaccións).

Interaccións farmacolóxicas:

- **Inhibidores do CYP3A4 e da P-gp:** os inhibidores potentes destas enzimas: antimicóticos azólicos (ex.: ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol) ou inhibidores da protease do VIH (ex.: ritonavir) non se recomenda usalos con RIVA, xa que incrementan de maneira significativa os efectos deste (aumento de hemorragias). No caso do azólico fluconazol cabe esperar un menor efecto polo que se poderían usar concomitantemente con precaución.

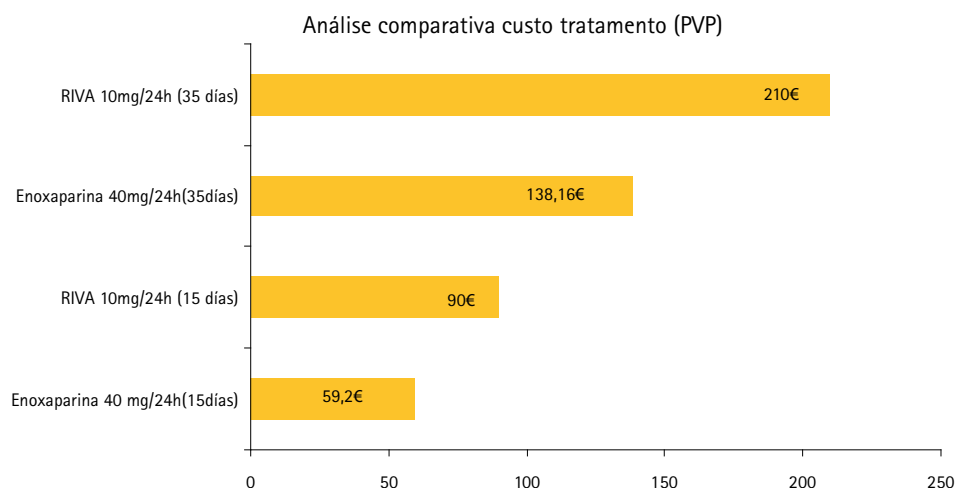
É previsible que aqueles medicamento que só inhiban intensamente unha das vías de eliminación de RIVA (CYP3A4 ou P-gp), aumenten a Cp de RIVA en menor grao, así por ex.: claritrimicina (500mg/12mg), potente inhibidor da CYP3A4 e débil da P-gp, aumenta a ABC de RIVA 1,5 veces, este aumento non se considera clinicamente relevante, o mesmo ocorre coa eritromicina (500mg/8h).

- **Anticoagulantes:** debido ao aumento do risco de hemorragias débese ter precaución no

uso concomitante de RIVA xunto con outros anticoagulantes.

- **AINE e inhibidores da agregación plaquetaria:** deberase ter precaución no uso concomitante, pois estes medicamentos aumentan por si mesmos o risco de hemorraxia.
- **Indutores do CYP3A4:** poden diminuír a ABC ata un 50% da RIVA e polo tanto o seu efecto farmacolóxico. Así, cando se usan concomitantemente indutores potentes desta enzima como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou herba de San Xoán e RIVA deberá facerse con precaución.
- **Outros tratamentos concomitantes:** non se observou interacción significativa cando RIVA se administra concomitantemente xunto con midazolam (substrato do CYP3A4), digoxina (substrato da P-gp) ou atorvastatina (substrato do CYP3A4 e da P-gp).
- **Parámetros de laboratorio:** os parámetros da coagulación (por ex.: TP, TTPa, HepTest) aféctanse da maneira esperada debido ao mecanismo de acción da RIVA.
- **RIVA: non inhibe nin induce ningunha isoforma maior da CYP.**

6 Custo do tratamento por mes



7 Avaliación terapéutica

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

A profilaxe da enfermidade tromboembólica venosa (ETE) con medios farmacolóxicos é necesaria para reducir o número de eventos nos pacientes de alto risco, como son os sometidos a cirurxía ortopédica: artroplasia de nocello ou cadeira. A evidencia actual amosa que a profilaxe recomendada é con HBPM ou fondaparinux. O tempo recomendado de duración do tratamento é entre 10 e 35 días.

RIVA é un novo anticoagulante que, atendendo aos estudos presentados neste boletín, parece amosar superioridade na eficacia fronte á enoxaparina.

A súa seguridade parece semellante a

ENOXA nas pautas e doses utilizadas nos estudos. Como RIVA parece causar un número lixeiramente superior de sangrados fronte a ENOXa, deberase ter precaución no seu uso máxime ao non haber antídoto (a diferenza das HBPM), especialmente en pacientes con hipertensión mal controlada, IH, IR, os tratados con medicamentos que afecten a hemostasia ou con medicamentos que utilicen a mesma vía de metabolización, ademais haberá que facer especial fincapé para evitar un posible erro de sobredosificación.

RIVA presenta a vantaxe da súa administración por vía oral (máis cómodo para

o paciente) e non é necesario un adestramento previo, ademais non hai que administralo antes da operación cirúrxica, pero descoñecemos se a vantaxe de administralo por vía oral mellora ou non o cumprimento terapéutico domiciliario do paciente con respecto ás HBPM. A administración oral podería ter o inconveniente nos casos onde o paciente presente vómitos postoperatorios.

Consideramos que RIVA pola súa eficacia e seguridade en cirurxía ortopédica é unha alternativa aos tratamentos actuais nas indicacións que aparecen na súa ficha técnica.

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

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade en que está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente que non permite establecer conclusións 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 Jul 5;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.

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

ISSN: 1989-2578
DL: C-1963-03

Santaló Ríos J., Represa Veiga S., Reboredo García S., González-Criado Mateo C.
CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA – SUBDIRECCIÓN XERAL DE FARMACIA E PRODUTOS SANITARIOS
CONSELLERÍA DE SANIDADE

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