

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (05/10/2009)

RIVAROXABAN

Datos del solicitante

Dr. xxx del Servicio de Traumatología solicita la inclusión de Rivaroxabán para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Datos del medicamento

DCI: RIVAROXABAN

Grupo terapéutico: B01AX06: Otros antitrombóticos.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Composición cuantitativa: 10 mg

Vía de administración: ORAL

Presentaciones comerciales: se dispondrá de Xarelto® 100 comprimidos (envase clínico)

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVL (+4% IVA)	PVP
603082	XARELTO®	10 mg	100 comprimidos	BAYER SCHERING PHARMA	376,04€	439,82 €

Farmacología

Acción farmacológica:

Inhibidor del factor Xa, anticoagulante. El rivaroxaban es un inhibidor directo y selectivo del factor Xa, que va a dar lugar a la interrupción de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, inhibiendo la formación de trombina y del trombo. El rivaroxaban produce un aumento dosis-dependiente del tiempo de protrombina (TP), del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del Heptest. Rivaroxaban no inhibe la acción de la trombina ni de las plaquetas.

A pesar de que no existe un antídoto específico para revertir sus efectos, estudios *in vitro* e *in vivo*

sugieren que el Factor Recombinante VIIa (NovoSeven®) y el concentrado del complejo activado de protrombina (FEIBA®), pueden revertir los efectos de rivaroxabán a altas dosis, aunque no hay experiencia de uso de los mismos.

Farmacocinética:

Vía oral: Rivaroxaban parece ser un sustrato de la glicoproteína P y de la proteína transportadora Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).
- Absorción: Se absorbe rápidamente tras su administración, con un Tmax de 2-4 h, y de forma casi completa, con una biodisponibilidad del 80-100%. Tras la administración de dosis repetidas de 10 mg se obtiene una Css de 125 mcg/l. Su

farmacocinética es lineal hasta dosis de 15 mg, a partir de la cuál se produce una reducción de la absorción, especialmente en ayunas. Existen pocas diferencias interindividuales en su absorción (30-40%), excepto en el día de la intervención y el siguiente, que puede llegar al 70%.

Efecto de los alimentos: la absorción de rivaroxaban no se ve afectada por la ingesta conjunta con alimentos.

- Distribución: Se une fuertemente a albúmina (92-95%), con un Vd de 50 l. Apenas atraviesa la barrera hematoencefálica.

- Metabolismo: Se metaboliza en el organismo (66%) a través de reacciones de oxidación del anillo morfolínico e hidrólisis amídica, a través de reacciones catalizadas por CYP3A4, CYP2J2 y otros enzimas. No se comporta como inductor ni inhibidor de las principales isoenzimas del citocromo P450.

- Eliminación: Rivaroxabán se elimina inalterado en la orina, a través de un proceso de secreción tubular activa, mientras que los metabolitos formados (66% de la dosis) lo hacen por igual en orina y heces. Tiene un CLt de 166,67 ml/min, con una t1/2 de 4,5 h (i.v.) o 7-11 h (p.o.). Farmacocinética en situaciones especiales:

- Ancianos: En personas > 65 años se apreció un aumento de 1,5 veces en el AUC, debido probablemente a la reducción del CL y CLr, si bien no parece ser necesario un reajuste posológico.

- Insuficiencia renal: Se observó un aumento del AUC de 1,4 veces en insuficiencia leve (CLcr 50-80 ml/min), 1,5 veces en insuficiencia moderada (CLcr entre 30-49 ml/min) y de 1,6 veces en insuficiencia grave (CLcr 15-29 ml/min).

- Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia leve (clase A de Child-Pugh) se produjo un aumento del AUC de 1,2 veces, no significativo clínicamente; en caso de insuficiencia

moderada (clase B de Child-Pugh) el aumento del AUC fue de 2,3-2,6 veces.

Factores como sexo, peso o raza no tuvieron influencia sobre la farmacocinética de rivaroxaban.

Indicaciones clínicas:

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

Dosificación:

- Adultos, oral: 10 mg/24 h. El tratamiento se iniciará a las 6-10 h de la cirugía, siempre que se haya establecido la hemostasia, y se prolongará por períodos de 5 semanas (cirugía de cadera) o de 2 semanas (cirugía de rodilla).

- Niños y adolescentes menores de 18 años, oral: No se ha evaluado la seguridad y eficacia.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:

Los comprimidos se tomarán más o menos a la misma hora todos los días, con o sin alimentos. En caso de olvidarse tomar una dosis, se hará en cuanto se recuerde, continuando al día siguiente con el tratamiento habitual.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier otro componente del medicamento.

- Hemorragia activa, clínicamente relevante, ante el riesgo de potenciación.

- Enfermedad hepática grave (clase C de Child-Pugh), así como de cualquier grado asociada a alteraciones de la coagulación, y con riesgo elevado de hemorragia.

- Pacientes anéfricos (CLcr < 15 ml/min). No se ha evaluado la seguridad y eficacia.

- Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y glicoproteína P (antifúngicos azólicos menos fluconazol, inhibidores de la proteasa). Incrementan los niveles y efectos farmacológicos de rivaroxabán, con el riesgo de hemorragia (véase Interacciones).

ADVERTENCIAS SOBRE EXCIPIENTES:

- Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a lactosa hereditaria o intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malaabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Precauciones:

Insuficiencia Renal: en los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CLcr entre 15-80 ml/min) se apreció una tendencia a acumularse el rivaroxabán, con incrementos de 1,4-1,6 veces. Esto dio lugar a una potenciación de los efectos del anticoagulante, con un aumento de la inhibición de la actividad del factor Xa y del tiempo de protrombina de 1,5 y 1,3 veces (CLcr 50-80 ml/min), de 1,9 y 2,2 veces (CLcr 30-49 ml/min) y de 2,0 y 2,4 veces (CLcr 15-29 ml/min).

Aunque no parece ser necesario proceder a un reajuste posológico, se aconseja extremar las precauciones en pacientes con insuficiencia renal, y especialmente en casos graves (CLcr 15-29 ml/min). Se recomienda evitar su utilización en pacientes anéfricos (CLcr < 15 ml/min).

- Insuficiencia hepática: al eliminarse por metabolismo, en pacientes con insuficiencia hepática el rivaroxabán tendió a acumularse. Si bien los cambios no fueron clínicamente significativos en pacientes con insuficiencia leve (clase A de Child-Pugh), en pacientes con insuficiencia moderada se produjo un aumento del AUC de 2,3-2,6 veces. Además, estos pacientes con insuficiencia moderada mostraron mayor tendencia a la hemorragia, con un incremento en la inhibición de la actividad del factor Xa de 2,6 veces y una prolongación del tiempo de protrombina de 2,1 veces con respecto a voluntarios sanos. Por tanto, *se aconseja usar con mucha precaución, y ante el riesgo de hemorragia, evitarlo en pacientes con insuficiencia hepática asociada a trastornos de coagulación* (véase Contraindicaciones).

- Pacientes con elevado riesgo de hemorragia, CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

como alteraciones de la coagulación congénitas o adquiridas, hipertensión arterial grave y descontrolada, úlcera péptica o intestinal activa o reciente, retinopatía vascular, hemorragia intracraneal reciente, anormalidades vasculares intramedulares o intracerebrales, así como cirugía reciente oftálmica, cerebral o espinal. Se aconseja utilizar con precaución, vigilando estrechamente la aparición de posibles síntomas de hemorragia. Se recomienda realizar exámenes físicos periódicos, determinaciones analíticas de hemoglobina, así como una observación física del drenaje de heridas. En caso de signos como disminución inexplicable de los niveles de hemoglobina o de presión arterial, se aconseja buscar zonas de sangrado.

- Anestesia epidural o espinal. La administración de anticoagulantes incrementa el riesgo de aparición de hematomas epidurales o espinales en pacientes a los que se les haya realizado una punción lumbar. La incidencia de hematoma es mayor en aquellos pacientes con catéteres epidurales permanentes, en caso de punciones traumáticas o repetidas o si se administran otros medicamentos que pudieran afectar a la hemostasia. Estos hematomas han dado lugar en ocasiones a parálisis de larga duración e incluso permanente.

Se aconseja valorar cuidadosamente la necesidad de administración de rivaroxabán en estos pacientes. *Los catéteres permanentes no deberán retirarse hasta que hayan pasado al menos 18 h de la última dosis de rivaroxabán, y se esperará al menos otras 6 h antes de administrar una nueva dosis del fármaco.* En caso de punción traumática, se recomienda distanciar la dosis de rivaroxabán unas 24 h. Como norma general se vigilará la posible aparición de síntomas como adormecimiento o debilidad de las piernas, disfunción intestinal o vesical, y en caso de aparecer, se procederá a

realizar un diagnóstico y un tratamiento urgente del hematoma.

- Cirugía de fractura de cadera. *No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en cirugía reconstructiva de la cadera, por lo que no se recomienda su uso.*

Interacciones

- Inductores enzimáticos. La administración de inductores del CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina o hipérico podría reducir los niveles plasmáticos y los efectos farmacológicos del rivaroxabán, con riesgo de trombosis. Se recomienda emplear con precaución

- Inhibidores enzimáticos. El rivaroxabán es sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P, por lo que los inhibidores enzimáticos potentes de estos sistemas, como antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol) o inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir) podrían incrementar sus niveles plasmáticos y efectos farmacológicos, con un elevado riesgo de hemorragias. Cabe esperar que estos efectos sean menos intensos con inhibidores menos potentes, como los macrólidos (claritromicina, eritromicina).

- La utilización de rivaroxabán con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la glicoproteína P está contraindicada, mientras que el empleo junto con inhibidores menos potentes debería realizarse con precaución. El fluconazol, inhibidor potente del CYP2C9 pero no del CYP3A4, podría ser una buena alternativa al resto de los azólicos.

- Medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia, como anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios (incluidos el ácido acetilsalicílico y los AINE) o fibrinolíticos. Existe riesgo de que se produzca una potenciación del efecto debido a sinergismo funcional, si bien en los estudios realizados con naproxeno y AAS (500 mg) no se encontraron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas relevantes.

La enoxaparina incrementó la inhibición del factor Xa pero no modificó los parámetros de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada). Con clopidogrel sólo se apreció un aumento del tiempo de hemorragia en un subgrupo de los pacientes estudiados.

En los estudios realizados parece que rivaroxabán no interacciona con digoxina, midazolam o atorvastatina, ni actúa como inductor o inhibidor del citocromo P450.

Reacciones Adversas

El perfil de seguridad de rivaroxabán se ha obtenido de los datos recogidos en ensayos clínicos, en los que se administró a más de 4.500 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. El rivaroxabán dio lugar a reacciones adversas en el 14% de los pacientes, fundamentalmente sangrado, anemia, náuseas e incremento de las transaminasas.

- Digestivas: Frecuentes (1-10%) náuseas; poco frecuentes (0,1-1,0%) estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, dolor epigástrico, dispepsia, vómitos, sequedad de boca.

- Hepáticas: Frecuentes (1-10%) incremento de los valores de transaminasas; poco frecuentes (0,1-1,0%) hiperbilirrubinemia; raras (0,01-0,1%) hiperbilirrubinemia conjugada con o sin aumento concomitante de ALT, alteraciones de la función hepática. También se han descrito casos de ictericia, con frecuencia desconocida.

- Cardiovasculares: Frecuente (1-10%) hemorragia postoperatoria en la herida; poco frecuentes (0,1-1,0%) taquicardia y hemorragias. La administración de rivaroxabán podría ocasionar hemorragias espontáneas internas, como hemorragia digestiva, gingival o rectal, hematemesis, hemorragia muscular (rara), hematuria, epistaxis, hemorragia cerebral y hemoptisis. Estas hemorragias pueden dar lugar a anemia hemorrágica e hipotensión. El riesgo de

hemorragia es mayor en aquellas personas con más factores prohemorrágicos, como hipertensión arterial descontrolada y grave, historial de trastornos hemorrágicos, alteraciones de la coagulación o pacientes tratados con fármacos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

- Neurológicas/psicológicas: Poco frecuentes (0,1-1,0%) mareo, cefalea, síncope, pérdida de conciencia.
- Urinarias: Poco frecuentes (0,1-1,0%) Insuficiencia renal con incremento de los valores de creatinina sérica
- Dermatológicas: Poco frecuentes (0,1-1,0%) erupciones exantemáticas, prurito y urticaria que pueden generalizarse en ciertos pacientes, contusiones.
- Alérgicas: Raras (0,01-0,1%) dermatitis alérgica. Existen comunicaciones de reacciones de

hipersensibilidad si bien no se ha cuantificado la frecuencia.

- Osteomusculares: Poco frecuentes (0,1-1,0%) dolor de las extremidades.
- Hematológicas: Frecuentes (1-10%) anemia; poco frecuentes (0,1-1,0%) trombopenia.
- Metabólicas: Poco frecuentes (0,1-1,0%) incremento de los valores de lipasa, amilasa, incremento de los valores de lactato deshidrogenasa y de fosfatasa alcalina.
- Quirúrgicas: Poco frecuentes (0,1-1,0%) secreción de la herida.
- Generales: Poco frecuentes (0,1-1,0%) enema, enema maleolar, malestar general, astenia y fiebre.

Evaluación de la eficacia

La eficacia y seguridad clínica de Rivaroxabán han sido adecuadamente contrastadas mediante ensayos clínicos controlados, tanto con placebo como con controladores activos (enoxaparina).

Se dispone del informe EPAR (European Public Assessment) de la EMEA.

Los estudios principales son 4 ensayos clínicos pivotaes fase III (RECORD 1-4: *REgulation of Coagulation in ORthopedic surgery to prevent DVT and PE*), multicéntricos, aleatorizados, de grupos paralelos, doblemente ciegos (y simulados con inyecciones y comprimidos de placebo en cada caso) y controlados con un comparador activo, totalizando más de 12.500 pacientes sometidos a cirugía de artroplastia total de cadera.

En todos ellos se utilizó el mismo esquema posológico: rivaroxaban 10 mg/24h por vía oral, comenzando 6-8 horas después de la intervención quirúrgica, o enoxaparina 40 mg/24h (salvo en el ensayo RECORD4, donde se emplearon 30 CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

mg/12h siguiendo la pauta americana) por vía subcutánea, comenzando 12-24 horas tras la intervención; la duración del tratamiento fue de 35 días para la profilaxis antitrombótica tras artroplastia de cadera y de 14 días para la de rodilla.

Como criterio primario de eficacia se utilizó un parámetro compuesto, formado por la suma de casos de trombosis venosa profunda (sintomática o asintomática, detectada en este caso mediante la realización sistemática de venografía bilateral), embolia pulmonar no mortal y muerte por cualquier causa hasta el final del tratamiento. Como criterio primario de seguridad, se cuantificó la incidencia de episodios graves o mayores de hemorragia.

Los resultados obtenidos fueron tratados estadísticamente con el criterio de intención de tratar modificado (MITT, incluyendo a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de alguno de los tratamientos y tuvieron un seguimiento clínico en relación al

tromboembolismo).

El estudio RECORD1 (Eriksson, 2008) fue llevado a cabo sobre 4.541 pacientes sometidos a artroplastia total de cadera, observándose una incidencia del 1,1% de casos encuadrados en el parámetro compuesto de eficacia, frente a un 3,7% con enoxaparina; lo que significa una reducción absoluta del riesgo de 2,6 puntos porcentuales y una reducción relativa del 70%, estadísticamente significativas. La incidencia de episodios graves de tromboembolismo venoso fue del 0,2% con rivaroxaban y del 2,0% con enoxaparina, lo que supone una reducción absoluta del riesgo de 1,8 puntos porcentuales y una reducción relativa del riesgo del 88%. Por su parte, el estudio RECORD2 (Kakkar, 2008) fue realizado en un conjunto de 2.509 pacientes sometidos a artroplastia total de cadera, observándose una incidencia del 2,0% de casos encuadrados en el parámetro compuesto de eficacia, frente a un 9,3% con enoxaparina; lo que significa una reducción absoluta del riesgo de 7,3 puntos porcentuales y una reducción relativa del 79%, estadísticamente significativas. La incidencia de episodios graves de tromboembolismo venoso fue del 0,6% con rivaroxaban y del 5,1% con enoxaparina, lo que supone una reducción absoluta del riesgo de 4,5 puntos porcentuales y una reducción relativa del riesgo del 88%. El estudio RECORD3 (Lassen, 2008) fue llevado a cabo sobre 2.531 pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla, observándose una incidencia del 9,6% de casos encuadrados en el parámetro compuesto de eficacia, frente a un 18,9% con enoxaparina; lo que significa una reducción absoluta del riesgo de 9,3 puntos porcentuales y una reducción relativa del 49%, estadísticamente significativas. La incidencia de episodios graves de tromboembolismo venoso fue del 1,0% con rivaroxaban y del 2,6% con enoxaparina, lo que supone una reducción

absoluta del riesgo de 1,6 puntos porcentuales y una reducción relativa del riesgo del 62%. Un análisis conjunto de los estudios RECORD 1, 2 y 3, agregando los datos de cerca de 9.600 pacientes mostró que rivaroxaban reducía la incidencia de casos del parámetro compuesto a las dos semanas en un 44% y al final del tratamiento planificado en un 38%, en relación a enoxaparina. La tasa de episodios hemorrágicos graves fue del 0,2% para ambos tratamientos a las dos semanas, y del 0,3% (rivaroxaban) y 0,2% (enoxaparina) al final del tratamiento antitrombótico establecido.

Por último, el estudio RECORD4 (Turpie, 2009) fue llevado a cabo sobre 3.148 pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla, observándose una incidencia del 6,9% de casos encuadrados en el parámetro compuesto de eficacia, frente a un 10,1% con enoxaparina; lo que significa una reducción absoluta del riesgo de 3,2 puntos porcentuales y una reducción relativa del 32%, estadísticamente significativas. La incidencia de episodios graves de tromboembolismo venoso también fue menor con rivaroxaban que con enoxaparina.

Hay estudios en fase II (ODIXa-DVT y EINSTEIN DVT) y actualmente en fase III (EINSTEIN DVT) que pretenden demostrar la eficacia de rivaroxabán en el tratamiento del tromboembolismo venoso.

Además hay estudios en fase III que investigan la eficacia de rivaroxabán en la prevención del ictus en fibrilación auricular (ROCKET AF) y en la prevención secundaria del síndrome coronario agudo (ATLAS 2 TIMI 51).

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Población del estudio	4541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla		
Posología y duración del tratamiento después de la intervención	Rivaroxabán 10 mg/24h 35±4días	Enoxaparina 40 mg/24h 35±4días	P	Rivaroxabán 10 mg/24h 35±4días	Enoxaparina 40 mg/24h 12±2días	P	Rivaroxabán 10 mg/24h 12±2días	Enoxaparina 40mg/24h 12±2días	P
TEV Total	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
TEV Mayor	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
TEV sintomático	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Hemorragias mayores	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

Evaluación de la seguridad

La población válida para el análisis de seguridad (recibieron al menos una dosis de fármaco) entre los tres estudios pivotaes RECORD1, RECORD2 y RECORD3 incluye un total de 4657 y 4692 para rivaroxabán y enoxaparina, respectivamente. Un total de 1220 pacientes recibieron rivaroxabán por un periodo de aproximadamente 2 semanas y 3437 pacientes recibieron rivaroxabán durante aproximadamente 5 semanas.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. La incidencia de eventos adversos serios relacionados con el tratamiento fue comparable para los dos fármacos. Los eventos adversos más frecuentes para ambos grupos fueron efectos adversos cardiacos, reacciones adversas gastrointestinales, reacciones adversas generales, infecciones e infestaciones, lesiones, complicaciones procedimentales y reacciones adversas vasculares.

Clasificación de los eventos adversos serios en la población de seguridad de los ensayos pivotaes RECORD1, RECORD2, RECORD3. Referencia: Informe EPAR de la EMEA.				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Rivaroxaban N=4657 N (%)	Enoxaparina N=4692 (%)	RAR (IC 95%)	NNH o NND (IC 95%)+
-Cualquier órgano	327 (7,0)	422 (9,0)	2,0 (0,9 ; 3,1)	51 (33 a 112)*
-Reacciones adversas cardiacas	28 (0,6)	35 (0,8)	0,1 (-0,2 ; 0,5)	-
-Reacciones adversas gastrointestinales	25 (0,5)	23 (0,5)	0,0 (-0,3 ; 0,2)	-
-Reacciones adversas generales	14 (0,3)	25 (0,5)	0,2 (0,0 – 0,5)	-
-Infecciones e infestaciones	53 (1,1)	51 (1,1)	-0,1 (-0,5 ; 0,4)	-
-lesiones, complicaciones procedimentales	85 (1,8)	99 (2,1)	0,3 (-0,3 ; 0,8)	-
-reacciones adversas vasculares	47 (1,0)	112 (2,4)		73 (53 a 112)*

+ Se presenta el NNH sólo si la diferencia es estadísticamente significativa. IC 95% excluyen al cero.
* Favorable a rivaroxaban

El perfil toxicológico de rivaroxaban es predecible en razón de su actividad inhibidora de la cascada de coagulación. Obviamente, el riesgo más común CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

asociado a su uso está relacionado con la aparición de episodios hemorrágicos de mayor o menor extensión. La incidencia registrada de

cualquier tipo de hemorragia en el conjunto de los ensayos clínicos ha sido del 6,7% con rivaroxaban y del 6,3% con enoxaparina, mientras que las tasas correspondientes de hemorragias graves fueron del 0,4% y 0,2%.

En los ensayos clínicos pivotaes RECORD1, RECORD2 y RECORD3 la variable de seguridad primaria fue la presencia de algún evento hemorrágico grave en el periodo comprendido entre la primera dosis del fármaco en estudio y los dos días siguientes a la toma de una dosis. Se definió hemorragia grave como aquella que afectó a un órgano vital, aquella que requirió intervención quirúrgica, aquella fuera del sitio quirúrgico asociada con una caída de al menos 2g/dL en la

hemoglobina o aquella que requirió transfusión de dos o más unidades transfundidas, o fue fatal.

En el ensayo RECORD1, la incidencia de episodios hemorrágicos graves fue del 0,3% con rivaroxaban y del 0,1% con enoxaparina,, en RECORD2 fue del 0,1% con ambos tratamientos y en RECORD3 fue e del 0,6% con rivaroxaban y del 0,5% con enoxaparina. En todos ellos la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el ensayo RECORD4 la incidencia de episodios hemorrágicos graves fue del 0,7% con rivaroxaban y del 0,3% con enoxaparina y la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Resultados en la variable de seguridad principal en los ensayos clínicos pivotaes.				
Incidencia de hemorragia grave (ver definición anterior)	Rivaroxaban N [% (IC 95%)]	Enoxaparina N [% (IC 95%)]	RAR (IC 95%)	P
Estudio RECORD1	6 [0,3% (0,1 – 0,5)]	2 [0,1% (0,0 – 0,2)]	-0,2 (-0,4 ; 0,1)	N.S.
Estudio RECORD2	1 [<0,1% (<0,1 – 0,5)]	1 [<0,1% (<0,1 – 0,5)]	0	N.S.
Estudio RECORD3	7 [0,6% (0,2 – 1,2)]	6 [0,5% (0,2 – 1,1)]	-0,1 (0,7 ; 0,5)	N.S.

Evaluación económica

En la siguiente tabla se muestra el coste de adquisición por tratamiento de rivaroxabán frente a enoxaparina. Además del coste de adquisición, habría que considerar los costes de administración que serían superiores para enoxaparina por administrarse por vía subcutánea.

	Rivaroxabán	Enoxaparina
Posología	10 mg/día	40mg/día
Coste tto./día (PVL+IVA)	3,76 €/día	2,72 €
Coste tto./paciente en artroplastia de cadera (35 días) (PVL+IVA)	131,6 €	95,2 €
Coste tto./paciente en artroplastia de rodilla (14 días) (PVL+IVA)	52,64 €	38,08 €

Conclusiones

Rivaroxabán es un nuevo inhibidor directo de FXa de administración oral en la prevención y tratamiento de alteraciones tromboembólicas.

Actualmente rivaroxabán está siendo investigado en ensayos clínicos fase II y III a gran escala en 2 indicaciones; prevención del tromboembolismo venoso y tratamiento del ictus en pacientes con fibrilación auricular.

El programa de ensayos clínicos RECORD confirma que la inhibición directa del FXa puede reducir significativamente la incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes de cirugía ortopédica de alto riesgo. La posología oral tiene el potencial de incrementar el cumplimiento terapéutico y facilitar la implementación de guías de práctica clínica.

Aunque rFVIIa o FEIBA puede revertir los efectos de rivaroxabán a dosis elevadas, no existe experiencia clínica suficiente.

La semivida de eliminación de rivaroxabán se ve incrementada en pacientes mayores de 75 años comparada con sujetos jóvenes. En cualquier caso, estudios en fase II demostraron que la edad influyó en la farmacocinética, pero menos de lo esperado.

Además de la eficacia y seguridad en la prevención del tromboembolismo venoso, rivaroxabán presenta otras ventajas como la administración oral, en una única toma diaria, que no requiere monitorización de la anticoagulación por su perfil farmacocinético y farmacodinámico predecible.

Como resultado, rivaroxabán es una buena alternativa a los anticoagulantes actuales, consiguiendo una anticoagulación adecuada en el ámbito hospitalario y domiciliario.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Xarelto®
2. Silvia Haas. *Rivaroxaban- an oral, direct Factor Xa inhibitor- lessons from a broad clinical study programme*. European Journal of Haematology. January 2009
3. BOT. Base de Datos del Medicamento
4. Informe para la Comisión de Farmacia y terapéutica Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
5. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. *Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty*. N Engl J Med. 2008; 358(26): 2765-75.
6. Informe EPAR de la EMEA. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-en6.pdf>
7. FDA Advisory Comité Briefing Document. New Drug Application: *Rivaroxaban oral tablets (10 milligrams) for the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip replacement or knee replacement surgery*. 19 marzo 2009