

## RIVAROXABAN

**David García Marco. Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo**  
**Manuela Martínez Camacho. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Valle de Toledo**

Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa que se administra por vía oral (vo). Un tratamiento oral para la prevención del tromboembolismo, sin necesidad de monitorización representaría una alternativa importante a la terapia profiláctica por vía subcutánea (sc). Es más eficaz que enoxaparina en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera y rodilla, en relación a los efectos adversos, por el momento, presenta ligeramente más sangrados que enoxaparina<sup>1</sup>.

### INDICACIONES

Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla<sup>2</sup>.

### POSOLÓGÍA

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban, tomada una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia. La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente: en los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera se recomienda 5 semanas de tratamiento, y en los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, 2 semanas. No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Puede utilizarse con precaución en los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada si no está asociada a coagulopatía<sup>2</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. No inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas. Modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente. El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente. Sin embargo, no es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban<sup>2</sup>.

La biodisponibilidad absoluta de rivaroxaban es elevada (80% - 100%). La dosis de 10 mg de rivaroxaban puede tomarse con o sin alimentos. De los 2/3 metabolizados a nivel hepático, aproximadamente la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad se elimina por la vía fecal<sup>2</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

Los datos de eficacia provienen de 4 ensayos clínicos: RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3 y RECORD 4, presentando una mayor eficacia estadísticamente significativa frente a enoxaparina:

A) **En cirugía electiva de reemplazo de cadera:** rivaroxaban (10 mg vo cada 24 horas iniciando el tratamiento a las 6-8 horas tras el cierre de la herida) 5 semanas frente a enoxaparina (40 mg vía sc 12 horas antes de la operación y reiniciada 6-8 horas tras el cierre de la herida, cada 24 horas) durante 5 semanas (RECORD 1) o 2 semanas (RECORD 2), la variable principal de eficacia fue cualquier evento tromboembólico: trombosis venosa

profunda proximal o distal, embolismo pulmonar no fatal y muerte por cualquier causa.

- RECORD 1: estudio fase III, randomizado, doble ciego, 3.153 pacientes fueron analizados por intención de tratar. Los eventos fueron del 1,1% para rivaroxaban y 3,7% para enoxaparina, la diferencia fue de 2,6% (IC: 1,5-3,7). El NNT fue de 39 (IC: 28 a 67), es decir, si tratáramos a 39 pacientes con rivaroxaban evitaríamos un evento tromboembólico más que con enoxaparina<sup>3</sup>.
- RECORD 2: ensayo clínico fase III, doble ciego, randomizado, 1.733 pacientes analizados por intención de tratar con el 2% de eventos para rivaroxaban frente al 9,3% con enoxaparina, la reducción absoluta del riesgo fue de 7,3 (IC: 5,2-9,4). El NNT fue de 14 (IC: 11-20)<sup>4</sup>.

B) **En cirugía electiva de reemplazo de rodilla:** rivaroxaban 10 mg al día (inicio a las 6-8 horas tras el cierre de la herida) durante 12 ± 2 días, frente a enoxaparina 40 mg sc (cada 12 h antes de la operación y reiniciada entre 6-8 h tras el cierre de la herida) cada 24 horas durante 12 ± 2 días, analizando la prevención de tromboembolismo venoso (TEV).

- RECORD 3: ensayo clínico fase III, doble ciego, randomizado en 1.702 pacientes. Los eventos fueron del 9,6% para rivaroxaban y del 18,9% para enoxaparina, diferencia del 9,15% (IC: 5,9-12,4), NNT= 11 (IC: 8-17)<sup>5</sup>.
- RECORD 4: ensayo clínico en fase III, doble ciego, randomizado en 1.924 pacientes. Los eventos fueron de 6,9% para rivaroxaban y 10,1% para enoxaparina, la diferencia fue de 3,2% (IC: 0,71-5,67), NNT= 32 (IC: 18-143)<sup>6</sup>.

De los ensayos anteriores rivaroxaban redujo la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) medida por venografía y especialmente la proximal, pero por el momento, no la mortalidad ni el embolismo pulmonar. Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos con algo más de sangrado<sup>1</sup>, especialmente en RECORD 2 y RECORD 4.

### SEGURIDAD

Un 14% de los pacientes tratados presentó reacciones adversas, especialmente sangrados 3% o anemia 1%. Otras reacciones adversas frecuentes fueron náuseas, aumento de la GGT y un aumento de las transaminasas. Su uso puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede producir anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en

tratamiento concomitante con otros medicamentos que afecten a la hemostasia. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, astenia, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada<sup>2</sup>. Queda por determinar el efecto hepático a largo plazo<sup>1,7</sup>. No tiene antídoto específico en caso de hemorragia<sup>8</sup>.

#### Contraindicaciones, precauciones

Está contraindicado en hemorragia activa, clínicamente significativa, hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia, embarazo y lactancia.

No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, y se debe usar con precaución si es de 15-29 o si existe una insuficiencia hepática moderada. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de hemorragia<sup>2</sup>.

#### Interacciones

No se recomienda en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Puede potenciarse el efecto con medicamentos que afectan a la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos<sup>2</sup>.

#### LUGAR EN TERAPÉUTICA

Rivaroxaban presenta **mayor eficacia que enoxaparina en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla,**

**mientras no exista más información sobre el efecto a largo plazo no se debe superar las 5 semanas de tratamiento. Habrá que seguir especialmente el riesgo de sangrado** que es dosis dependiente y algo superior a enoxaparina, así como la posible alteración hepática a largo plazo. Existe otra alternativa oral, dabigatran, pero no hay estudios comparativos entre ellos, si bien, ha demostrado solamente no inferioridad frente a enoxaparina en eventos tromboembólicos totales, mientras que rivaroxaban ha demostrado superioridad; sin embargo, en los casos sintomáticos o graves las diferencias, medidas indirectamente, no son tan pronunciadas entre dabigatran y rivaroxaban<sup>1,9</sup>.

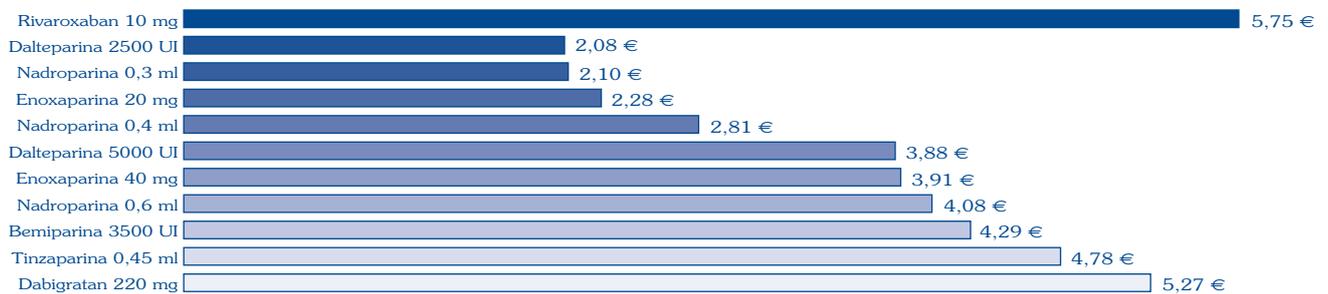
#### CONCLUSIONES

1. En cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla la eficacia es superior a enoxaparina.
2. Aunque no es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban, se encuentre un ligero incremento de sangrado frente a enoxaparina, y no tiene antídoto específico.
3. No se conoce su seguridad a largo plazo, por lo que no se han de superar los 35 días de tratamiento.
4. La vía oral presenta ventajas frente a los tratamientos subcutáneos.

#### COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

<b>Presentaciones</b>	Xarelto® 10 mg comp c/10 (63,54 €) C/30 (172,55 €).
<b>Grupo terapéutico</b>	B01AX Otros agentes antitromboticos.
<b>Condiciones de dispensación</b>	receta médica. Incluido en la prestación farmacéutica. Aportación reducida.

#### Principio Activo



Fuente: Nomenclátor Digitalis septiembre 2009

#### BIBLIOGRAFÍA

1. EPARs for authorised medicinal products for human use. Xarelto®. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm> visitada el 23/10/2009.
2. Ficha Técnica de Xarelto®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [www.agened.es](http://www.agened.es). Visitada el 23/10/09.
3. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2765-75.
3. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372:31-39.
4. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2776-86.
5. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BI, Bauer KA, Gent M, Kwong LM et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. Lancet 2009; 373 :1673-80.
7. Kate Gelperin. Ongoing Evaluation of Potential Severe Liver Injury Signal in Rivaroxaban Trials. Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee FDA. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM143664.pdf>.
8. Xarelto® en la Práctica. Preguntas y Respuestas <http://www.xarelto.es/scripts/pages/es/information-on-xarelto/xarelto-in-practice/index.php> visitada el 30/10/2009.
9. EPARs for authorised medicinal products for human use. Pradaxa®. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en6.pdf> visitada el 2/11/2009.

#### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

#### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142/2000