

RIVAROXABÁN EN NUEVAS INDICACIONES

García Marco D. Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Paraplégicos. Toledo.

Martínez Camacho M. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Valle. Toledo.

Fernández-Shaw Toda C. Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Paraplégicos. Toledo.

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa que se administra por vía oral. Junto a dabigatrán y apixabán podrían aportar mejoras en situaciones concretas en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular y en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, si bien no se conoce la seguridad a largo plazo, no tiene antídoto específico y presenta más frecuencia de hemorragias.

INDICACIONES

- Prevención del tromboembolismo venoso (TV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla (ya analizada en boletín previo).

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos¹.

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad mayor o igual a 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos)¹.

POSOLOGÍA

- Prevención del TV en cirugía electiva: 10 mg/24 h.

- Tratamiento de la TVP y prevención de la TVP recurrente y de la EP. La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda es de 15 mg/12 h, 21 días, seguida de 20 mg/24 h para el tratamiento continuado así como para la prevención de la TVP recurrente y de la EP¹.

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en FANV: la dosis recomendada es de 20 mg/24 h.

En insuficiencia renal moderada o grave¹:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en FANV, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

- Para el tratamiento de la TVP, y la prevención de TVP recurrente y EP se debe tratar a los pacientes con 15 mg/12 h durante las tres primeras semanas. Después, la dosis recomendada es de 15 mg/24 h.

No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min¹.

Los comprimidos se tomarán más o menos a la misma hora todos los días.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Rivaroxabán 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 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 rivaroxabán¹.

La biodisponibilidad absoluta de rivaroxabán es elevada (80%-100%). 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 fecal¹.

EFICACIA CLÍNICA

• En el tratamiento de la TVP² (EINSTEIN-DVT² y EINSTEIN

-extensión³) es efectivo: en el ensayo EINSTEIN-DVT, en la prevención de la TVP recurrente, rivaroxabán (2,1%) demostró ser no inferior a enoxaparina/antagonista de la vitamina K (AVK) (3%) ($p < 0,0001$ HR: 0,680) (0,443-1,042); se asocia con niveles comparables de sangrado a antagonistas de la vitamina K y tiene un perfil similar de efectos adversos⁴. Los pacientes tenían una edad media de 56 años, inferior a la habitual⁵.

• En prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, se ha realizado el estudio ROCKET AF⁶ con 14.264 pacientes con FANV y riesgo moderado-alto. Se analiza rivaroxabán 20 mg/día o 15 mg si $ClCr = 30-49$ frente a warfarina. Es un ensayo aleatorizado, doble ciego, criterios de inclusión: Ictus, AIT o embolismo sistémico previo; o al menos 2 factores de riesgo: >75 años, IC o FEVI $\leq 35\%$, HTA, DM. La escala de CHADS2 fue de 3,5 superior a los ensayos realizados con apixabán y dabigatrán. Se realizaron tres tipos de análisis:

- Análisis de "PP/ As treated": pacientes que han recibido al menos una dosis de tratamiento y con adherencia al protocolo: en Ictus y embolismo sistémico durante el tratamiento muestra no inferioridad de rivaroxabán (2,2% pacientes al año) respecto a warfarina (1,7%) (0,79 IC: 0,66-0,96 $p < 0,001$)⁷.

- Análisis de "Seguridad/as treated": pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento asignado (con seguimiento de 590 días). Es la población para análisis de seguridad, pero que aquí se emplea también para eficacia. En este análisis rivaroxabán (2,2%) muestra superioridad frente a warfarina (1,7%) (0,79 IC: 0,65-0,95 $p = 0,02$)⁷. NNT=219 pacientes.

- Análisis por ITT (con seguimiento de 707 días) no logra demostrar superioridad ($p = 0,12$) pero sí demuestra no inferioridad (0,88 IC: 0,75-1,03)⁷.

Los pacientes presentaron unos resultados medios de TTRc (tiempo de tratamiento dentro de rango terapéutico INR 2-3) del 55%, muy por debajo de otros ensayos (RE-LY con dabigatrán y ARISTOTLE con apixabán), por ello ha generado dudas de validez interna. Los resultados de eficacia de rivaroxabán se obtienen respecto a la warfarina con un control pobre, lo que le resta convicción a las conclusiones⁷. Apixabán y dabigatrán mostraron de forma algo más clara la superioridad en ictus y embolismo sistémico frente a warfarina que rivaroxabán en el ROCKET AF (si bien en este último los pacientes eran más graves).

SEGURIDAD

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda un estrecho seguimiento clínico del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación¹.

Los efectos secundarios más frecuentes de Xarelto (observados entre 1 y 10 pacientes de cada 100) son anemia, vértigo, dolor de cabeza, síncope, hemorragia en diversos puntos del organismo, taquicardia, hipotensión, hematoma, dolor en el estómago y abdomen, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos, prurito, erupción cutánea, equimosis, dolor en las extremidades, fiebre, edema periférico, reducción del dinamismo y elevación de las concentraciones de varias enzimas hepáticas en la sangre¹. En el estudio ROCKET AF⁶ la tasa de hemorragias intracraneales fue inferior en el grupo de rivaroxabán 0,5% frente a warfarina 0,7% ($p = 0,02$). Pero fueron superiores las hemorragias mayores gastrointestinales 3,2% vs 2,2% $p < 0,001$.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno

de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa. Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. Embarazo y lactancia. No se recomienda su uso en menores de 18 años¹, lesiones o enfermedades con un riesgo significativo de hemorragia mayor⁸, tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante⁸.

Interacciones: no recomendado a pacientes en tratamiento concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH. Puede potenciarse el efecto con medicamentos que afectan a la hemostasia, como AINEs, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros anti-trombóticos¹. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

- Rivaroxabán en TVP: su coste, dificultad para revertir la anticoagulación en el caso de hemorragia y la poca información de seguridad actuales son desventajas frente al tratamiento convencional con anticoagulantes orales y heparinas de bajo peso molecular. Podría ser de gran utilidad si estos últimos estuvieran contraindicados⁵.

- En prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular quizá presente mejora en la eficacia frente a warfarina, si bien podría ser menos efectivo que dabigatrán y apixabán. Serían necesarios más ensayos clínicos para poder clarificar cual de los tres es el más eficaz. Rivaroxabán es un 11% más barato que dabigatrán; y apixabán ya tiene indicación europea, pero no precio en España para la misma. Los elevados costes limitan sus eficiencias.

Los nuevos anticoagulantes orales pueden presentar un mayor beneficio que los AVK en las siguientes situaciones⁵:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o contraindicación específica al uso de acenocumarol o de warfarina.

- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) si los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.

- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.

- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR, o episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR (excepto en hemorragia gastrointestinal).

- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico (en los últimos 6 meses, porcentaje de tiempo en rango terapéutico inferior al 65% si se utiliza el método de Rosendaal o menos del 60% de valores de INR dentro de rango si no se dispone de este método).

- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

CONCLUSIONES

1. En las nuevas indicaciones su eficacia no es inferior a warfarina. No hay estudios comparativos directos frente a apixabán y dabigatrán.
2. Puede ser de utilidad en pacientes concretos.
3. No tiene antídoto específico, y la hemorragia gastrointestinal es mayor que con AVK.
4. Dado que su seguimiento es menos controlado podría disminuirse la adhesión y la respuesta al tratamiento.
5. Su elevado coste, desconocimiento de su seguridad a largo plazo, así como los inconvenientes que se citan en los puntos anteriores, limitan su aplicación generalizada en las indicaciones aprobadas.

Presentaciones: Xarelto® 15 mg y 20 mg 28 comp. (84,8 €)

Grupo terapéutico: B01AX. Otros agentes antitrombóticos,

Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de inspección. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Rivaroxabán 15-20 mg/24 h.	1.105 €
Acenocumarol 2 mg + 13 monitorizaciones + TAOCAM	53,15 €
Dabigatrán 110-150 mg/12 h.	1.197 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación febrero 2013, Génesis⁷, Osakidetza⁹, SESCOAM. TAOCAM: programa informático para la descentralización de la Terapia Anticoagulante Oral en Castilla-La Mancha. Apixabán no se ha incluido ya que todavía no tiene precio en las patologías analizadas. No se han calculado costes de personal sanitario en ninguno de los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. EPARs for authorised medicinal products for human use. Xarelto®. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm>. Visitada 13/11/2012.
2. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363: 2499-2510.
3. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011; 9: 841-4.
4. NICE. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. NICE technology appraisal guidance Issued: July 2012 TA261. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA261>.
5. Regional Drug and Therapeutics Centre part of the UKMI network. Rivaroxaban for treatment and prevention of dvt. New drug evaluation. N° 114. February 2012.
6. Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. et al., and the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-891.
7. Anticoagulantes orales (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe para el grupo GENESIS de la SEFH. Fecha 14/06/2012. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/Anticoagulantes_orales_FA_2012_doc. Visitada 10/11/12.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V1/26062012. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales_UT_V2_18122012.pdf. Visitada 21/12/12.
9. Resumen ejecutivo del análisis de impacto presupuestario de dabigatrán etexilato. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm07/es/contenidos/informacion/farmacoeconomia/es_farma_adjuntos/Ficha_Resumen_Ejecutivo_Dabigatran_Etexilato.pdf.

Comité de Redacción:

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

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCOAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

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

D.L.: TO-603-2012