



Comisión de Evaluación de Medicamentos

RIVAROXABAN

Prevención de tromboembolismo venoso en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO ¹ Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Rivaroxaban

Indicación clínica: Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Autor: Ana Aurelia Iglesias

Revisores: Josefina Giménez y Francisco Campoamor

Fecha: Enero 2010

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO ^{1, 2, 3}

Nombre genérico: Rivaroxaban

Nombre comercial: Xarelto®

Laboratorio: Bayer Schering Pharma AG

Grupo terapéutico: B01AX: Otros antitrombóticos

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: con receta médica; aportación reducida (cíceros); incluido en oferta del SNS

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Unidades x envase	Código	Coste por envase PVP con IVA (€)	Coste por envase PVL con IVA (€)
Xarelto® 10 mg comprimidos recubiertos	10	661608	63,54	40,70
Xarelto® 10 mg comprimidos recubiertos	30	661609	172,55	120
Xarelto® 10 mg comprimidos recubiertos	100*	603082	439,82	ND

* envase clínico; ND: dato no disponible

Fuente: GAIA.- IB. Sistema de información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut enero 2010.

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA ^{1, 4-11}

3.1 Mecanismo de acci3n ¹

Rivaroxaban es un inhibidor directo altamente selectivo del factor Xa. La inhibici3n del factor Xa interrumpe las v3as intr3nseca y extr3nseca de la cascada de la coagulaci3n de la sangre, inhibiendo tanto la formaci3n de trombina como la formaci3n de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

3.2 Indicaciones cl3nicas autorizadas (AEMyPS y FDA) ^{4,5}

EMEA, AEMPS: Prevenci3n del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirug3a electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

FDA: a diciembre 2009 est3 pendiente de aprobaci3n, ya que las autoridades consideran que rivaroxaban puede conducir a eventos hemorr3gicos en un n3mero significativamente mayor de pacientes que enoxaparina. Tampoco excluyen la posibilidad de un aumento en el riesgo de hepatotoxicidad y de incremento del riesgo cardiovascular tras el cese de tratamiento. La agencia ha requerido m3s datos de seguridad al laboratorio solicitante y la posibilidad de una aprobaci3n en el futuro queda abierta.

3.3 Posolog3a, forma de preparaci3n y administraci3n ^{1,6}

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban, tomado una vez al d3a (puede tomarse con o sin alimentos). La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas despu3s de la intervenci3n quir3rgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duraci3n del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar TEV, que viene determinado por el tipo de cirug3a ortop3dica:

- En los pacientes sometidos a cirug3a mayor de cadera, se recomienda una duraci3n de tratamiento de 5 semanas.
- En los pacientes sometidos a cirug3a mayor de rodilla, se recomienda una duraci3n de tratamiento de 2 semanas.

Si se omite una dosis, el paciente deber3 tomar rivaroxaban inmediatamente y continuar al d3a siguiente con la toma una vez al d3a, como antes.

Pacientes mayores de 65 a3os: no es necesario ning3n ajuste de dosis.

Peso corporal: no es necesario ning3n ajuste de dosis.

Sexo: no es necesario ning3n ajuste de dosis.

Ni3os y adolescentes menores de 18 a3os: uso no recomendado debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Embarazo y lactancia: contraindicado.

Pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hep3tica.

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min), aunque en estos últimos debe utilizarse con precauci3n cuando reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), los datos clínicos, aunque limitados, indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban est3n aumentadas significativamente en esta poblaci3n de pacientes (lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia) por lo que rivaroxaban debe usarse con precauci3n en estos pacientes.

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

Rivaroxaban est3 contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

No es necesario ning3n ajuste de dosis en pacientes con otras hepatopatías, pero debe considerarse que:

- rivaroxaban puede utilizarse con precauci3n en pacientes cirr3ticos con insuficiencia hepática moderada (clasificada como Child Pugh B) no asociada a coagulopatía: las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban pueden estar significativamente aumentadas en estos pacientes, lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes o inductores del citocromo P450 3A4

No se recomienda el uso de rivaroxaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimic3ticos az3licos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la glicoproteína P (datos *in vitro* indican que rivaroxaban es sustrato de esta proteína transportadora) y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un grado clínicamente relevante, que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

Cabe esperar que el fluconazol tenga un menor efecto sobre la exposici3n a rivaroxaban y puede administrarse concomitantemente con precauci3n.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor débil a moderado de la glicoproteína P (P-gp), produjo un aumento de 1,5 veces del AUC medio de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La eritromicina (500 mg tres veces al día [tid]), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y la Cmax medias de rivaroxaban. En ambos casos, estos aumentos no se consideran clínicamente relevantes.

Los inductores potentes del CYP3A4 deben administrarse con precauci3n. La administraci3n concomitante de rivaroxaban con rifampicina produjo una disminuci3n aproximada del 50% del

AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan o Hipérico, ...) también puede causar una disminuci3n de la concentraci3n plasmática de rivaroxaban.

3.4 Farmacocinética ⁷⁻¹¹

La biodisponibilidad absoluta es elevada (80% - 100%) tras la administraci3n oral de un comprimido de 10 mg de rivaroxaban: absorci3n rápida y concentraciones máximas (C_{max}) en estado de equilibrio de aproximadamente 125 µg/l a las 2 - 4 horas. La ingesta de alimentos no afecta al AUC ni a la C_{max}, por lo que se concluye que puede tomarse con o sin alimentos.

La variabilidad interindividual oscila entre el 30 y el 40%, excepto el día de la intervenci3n quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposici3n es alta (70%).

Se une a proteínas plasmáticas en, aproximadamente, 92% - 95%.

Un tercio del fármaco activo sufre excreci3n renal directa como principio activo no modificado, principalmente mediante secreci3n renal activa. Los otros 2/3 restantes se metabolizan mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP, para dar lugar a metabolitos inactivos; la mitad de éstos se eliminan por vía renal y la otra mitad por vía fecal.

Su aclaramiento sistémico es bajo. Las semividas de eliminaci3n medias observadas oscilan entre 7 y 11 horas.

Relaci3n farmacocinética / farmacodinámica (FC/FD): se ha evaluado y descrito la relaci3n entre la concentraci3n plasmática de rivaroxaban y varios criterios de valoraci3n farmacodinámicos después de la administraci3n de un amplio rango de dosis (de 5 a 30 mg dos veces al día). Los resultados en la fase II fueron congruentes con los establecidos en sujetos sanos. Como consideraciones, se debe tener en cuenta que:

- se observó que, dependiendo de los diferentes reactivos usados en el tiempo de protrombina (TP), la pendiente difirió considerablemente. Cuando se usó Neoplastin PT™, el TP inicial fue de aproximadamente 13 seg., y la pendiente fue de aproximadamente 3 a 4 seg/(100 µg/l).
- en pacientes, los valores iniciales del factor Xa y del TP se vieron afectados por la intervenci3n quirúrgica y dieron como resultado una diferencia en la pendiente de concentraci3n-TP entre el día después de la intervenci3n y el estado de equilibrio.

Esta informaci3n debe tenerse en cuenta, ya que, aunque el fármaco no precisa monitorizaci3n (la FC y FD son previsibles y estables y la influencia de los factores demográficos sobre la FC es moderada, según la bibliografía consultada), si se pretendiera hacer un seguimiento en pacientes concretos (por ejemplo, a través del TP, como sugieren algunos autores) los resultados podrían variar en funci3n de los reactivos utilizados, incluso puede ser necesaria realizar una calibraci3n para determinadas medidas de actividad anti-factor Xa.

4.1 Estado actual del problema

El TEV es una patologí3a potencialmente fatal pero evitable en un porcentaje alto de pacientes; se trata de una de las complicaciones graves que ocurre con m3s frecuencia en cirugí3a de reemplazo ortopédica, aumentando la morbimortalidad y los costes sanitarios.

Por todo ello, la instauraci3n de una tromboprofilaxis efectiva es una clara necesidad para prevenir el TEV en adultos sometidos a cirugí3a mayor ortopédica.

Las terapias actuales utilizadas en nuestro medio para la profilaxis del TEV presentan una serie de ventajas e inconvenientes: los fármacos de administraci3n oral (acenocumarol, warfarina, ...) tienen un estrecho margen terapéutico y múltiples interacciones, aunque en Espa3a no se suelen utilizar en esta indicaci3n; los fármacos de administraci3n parenteral requieren destreza en la administraci3n por parte del paciente/cuidador en el medio ambulatorio, lo que puede traducirse en una falta de adherencia o un aumento de los costes al requerir la ayuda de personal sanitario.

4.2 Ensayos clínicos disponibles para la indicaci3n clínic3 evaluada

Se efectu3 una b3squeda bibliogr3fica en Pubmed con fecha 08 de enero de 2010 con el criterio [rivaroxaban], aplicando los límites “Humans”, “Randomized Controlled Trial”, “Languages: english, french and spanish” obteniéndose 22 resultados.

Se han seleccionado cuatro ensayos clínicos (ECs) controlados aleatorizados en la indicaci3n clínic3 evaluada para la valoraci3n de rivaroxaban (serie RECORD). Se han excluido los ensayos de fase II en la indicaci3n evaluada en esta revisi3n (4) y en otras indicaciones (3), los de farmacocinética/farmacodinamia/interacciones (9), uno de seguridad y un *pooled*-análisis de los ECs realizados en fase III.

Los cuatro ECs de la serie RECORD emplean como comparador enoxaparina. No se han publicado ECs aleatorizados comparando con otros fármacos en la indicaci3n que se evalúa en el presente documento.

En la presente evaluaci3n se valorarán los ensayos RECORD 1, RECORD 2 y RECORD 3.

No se toman en consideraci3n los datos del estudio RECORD 4 pues corresponden a un esquema de administraci3n de enoxaparina (30 mg c/12h) no utilizado en nuestro medio para profilaxis de TEV tras artroplastia total de rodilla. En este EC, ambos fármacos se administraron durante 10-14 días; la estructura del estudio fue similar a la de los otros 3 ECs del programa RECORD, demostrando la superioridad de la pauta de rivaroxaban 10 mg/día frente a enoxaparina 30 mg c/12h en la profilaxis de TEV tras artroplastia total de rodilla (variable principal de eficacia compuesta: 6,9% para rivaroxaban frente a 10,1% enoxaparina; RAR de 3,19%; IC 95%: 0,71–5,67; p=0,0118; NNT estimado de 25,6 (IC 95%: 17,5-143), aunque la reducci3n del riesgo relativo fue menor en comparaci3n con los datos del ensayo RECORD 3.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

ENSAYOS CLÍNICOS COMPARATIVOS FRENTE COMPARADOR ACTIVO:

Eriksson BI et al.¹²

Ensayo RECORD 1

Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, doble-simulación, en grupos paralelos, con control activo, de no-inferioridad (margen absoluto 3,5% para el criterio principal de eficacia) y si se cumplía, análisis de superioridad posteriormente.

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de rivaroxaban frente a enoxaparina.

Tratamientos: rivaroxaban 10 mg/día; enoxaparina 40 mg/día en artroplastia de cadera.

Duración del estudio: 5 semanas (31 a 40 días).

Criterios de inclusión: pacientes > 18 años, programados para cirugía electiva de reemplazo de cadera.

Criterios exclusión, entre otros:

- Pacientes candidatos a ser intervenidos de artroplastia de cadera bilateral por etapas.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con hemorragia activa o alto riesgo de sufrirla.
- Pacientes con alguna contraindicación para profilaxis con enoxaparina o patología que pudiera requerir un ajuste de dosis de enoxaparina.
- Presencia de trastornos que impidieran la flebografía bilateral.
- Hepatopatía relevante.
- IR grave.
- Pacientes que tomaran inhibidores de la proteasa para tratar la infección por VIH.
- Compresión neumática intermitente planeada durante el periodo de estudio.
- Requerimiento de terapia anticoagulante que no pudiera ser interrumpida.

Variable principal de eficacia: variable compuesta de trombosis venosas profundas, embolias pulmonares no mortales o muertes por cualquier causa acaecidas en un periodo máximo de 36 días (intervalo de 30 a 42).

Número de pacientes: 4541 aleatorizados (población por ITT modificada n= 3153).

Tipo de análisis: análisis de no-inferioridad en la población por protocolo; en la población ITT modificada el análisis de datos mostró superioridad.

Variable principal Población por ITT modificada	Rivaroxaban 10mg/día eventos/n (%)	Enoxaparina 40mg/día eventos/n (%)	RAR % (IC 95%)	Valor de p
Variable compuesta de trombosis venosas profundas, embolias pulmonares no mortales o muertes por cualquier causa	18/1595 (1,1)	58/1558 (3,7)	-2,6 (-3,7 a -1,5)	<0,001
- muerte durante periodo de tratamiento	4/1595 (0,3)	4/1558 (0,3)	0 (-0,4 a 0,4)	1
- embolia pulmonar no mortal	4/1595 (0,3)	1/1558 (0,1)	0,2 (-0,1 a 0,6)	0,37
- trombosis venosa profunda	12/1595 (0,8)	53/1558 (3,4)	-2,7 (-3,7 a -1,7)	<0,001
VARIABLES SECUNDARIAS.	Rivaroxaban 10mg/día eventos/n (%)	Enoxaparina 40mg/día eventos/n (%)	RAR % (IC 95%)	Valor de p
TEV grave* (variable compuesta de trombosis venosas profundas proximales, embolias pulmonares no mortales o muertes por TEV)	4/1686 (0,2)	33/1678 (2)	-1,7 (-2,5 a -1)	<0,001
Incidencia de TEV sintomático durante el tratamiento (30-35 días)	6/2193 (0,3)	11/2206 (0,5)	-0,2 (-0,6 a 0,1))	0,22
Incidencia de TEV sintomático durante el seguimiento (30-35 días después de la última dosis de un medicamento del estudio)	1/2193 (<0,1)	4/2206 (0,2)	-0,1 (-0,4 a 0,1)	0,37
Mortalidad durante el periodo de seguimiento	1/1595 (0,1)	0/1558 (0)	0,1 (-0,2 a 0,4)	1
*Se incluía a los pacientes en el análisis de los TEV graves si se podían evaluar las venas proximales mediante flebografía, independientemente de que se pudieran evaluar o no las venas distales.				
Se estima un NNT para la variable compuesta de 39 (IC 95%: 27-67).				

Kakkar AK et al.¹³

Ensayo RECORD 2

Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, doble simulaci3n, en grupos paralelos, con control activo, de superioridad (límite superior por debajo de 0 para el criterio principal de eficacia).

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de rivaroxaban frente a enoxaparina en artroplastia total de cadera.

Tratamientos: rivaroxaban 10 mg/día; enoxaparina 40 mg/día.

Duraci3n del estudio: 5 semanas (31 a 39 días) en tratamiento con rivaroxaban; 10 a 14 días en tratamiento con enoxaparina.

Criterios de inclusi3n: pacientes > 18 años, programados para ciruía electiva de reemplazo de cadera.

Criterios exclusi3n, entre otros:

- Pacientes candidatos a ser intervenidos de artroplastia de cadera bilateral por etapas.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con hemorragia activa o alto riesgo de sufrirla.
- Pacientes con alguna contraindicaci3n para profilaxis con enoxaparina o patología que pudiera requerir un ajuste de dosis de enoxaparina.
- Presencia de trastornos que impidieran la flebografía bilateral.
- Hepatopatía relevante.
- Deterioro grave de la funci3n renal.
- Pacientes que tomaran inhibidores de la proteasa para tratar la infecci3n por VIH.
- Uso de tratamiento fibrinolítico o planificaci3n de compresi3n neumática intermitente planeada durante el periodo de estudio.
- Requerimiento de terapia anticoagulante que no pudiera ser interrumpida.

Variable principal de eficacia: variable compuesta de cualquier trombosis venosa profunda, embolia pulmonar no mortal o muertes por cualquier causa acaecidas hasta el día 30-42.

Número de pacientes: 2509 aleatorizados (poblaci3n por ITT modificada n= 1733).

Tipo de análisis: análisis de superioridad en la poblaci3n ITT modificada.

Variable principal Poblaci3n por ITT modificada	Rivaroxaban 10mg/día eventos/n (%)	Enoxaparina 40mg/día eventos/n (%)	RAR % (IC 95%)	Valor de p
Variable compuesta de trombosis venosas profundas, embolias pulmonares no mortales o muertes por cualquier causa	17/864 (2)	81/869 (9,3)	7,3 (5,2 a 9,4)	<0,0001
- muerte	2/864 (0,2)	6/869 (0,7)	0,5 (-0,2 a 1,1)	0,29
- embolismo pulmonar no mortal	1/864 (0,1)	4/869 (0,5)	0,3 (-0,2 a 1,1)	0,37
- trombosis venosa profunda	14/864 (1,6)	71/869 (8,2)	6,5 (4,5 a 8,5)	<0,0001
Variables secundarias.	Rivaroxaban 10mg/día eventos/n (%)	Enoxaparina 40mg/día eventos/n (%)	RAR % (IC 95%)	Valor de p
TEV mayor* (variable compuesta de trombosis venosa profunda proximal, embolia pulmonar no mortal o muerte relacionada por TEV)	6/961 (0,6)	49/962 (5,1)	4,5 (3 a 6)	<0,0001
Incidencia de TEV sintomático durante el tratamiento	3/1212 (0,2)	15/1207 (1,2)	1 (0,3 a 1,8)	0,004
Incidencia de TEV sintomático durante el seguimiento	1/1212 (0,1)	2/1207 (0,2)	0,1 (-0,2 a 0,4)	0,62
Mortalidad durante el periodo de seguimiento	0/1228 (0)	2/1229 (0,2)	0,2 (-0,1 a 0,6)	0,5
*Se incluía a los pacientes en el análisis de los TEV graves si se podían evaluar las venas proximales mediante flebografía, independientemente de que se pudieran evaluar o no las venas distales.				
Se estima un NNT para la variable compuesta de 14 (IC 95%: 11-19).				

Lassen MR et al.¹⁴

Ensayo RECORD 3

Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, doble simulación, en grupos paralelos, con control activo, de no-inferioridad (margen absoluto de 1,5% para el criterio principal de eficacia) y si se cumplía, análisis de superioridad posteriormente.

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de rivaroxaban frente a enoxaparina en artroplastia total de rodilla.

Tratamientos: rivaroxaban 10 mg/día; enoxaparina 40 mg/día.

Duración del estudio: 10 a 14 días.

Criterios de inclusión: pacientes > 18 años, programados para artroplastia total de rodilla.

Criterios exclusión, entre otros:

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con hemorragia activa o alto riesgo de sufrirla.
- Pacientes con alguna contraindicación para profilaxis con enoxaparina o patología que pudiera requerir un ajuste de dosis de enoxaparina.
- Presencia de trastornos que impidieran la flebografía bilateral.
- Hepatopatía relevante.
- Deterioro grave de la función renal.
- Pacientes que tomaran inhibidores de la proteasa para tratar la infección por VIH.
- Uso de tratamiento fibrinolítico.
- Compresión neumática intermitente planeada durante el periodo de estudio.
- Requerimiento de terapia anticoagulante que no pudiera ser interrumpida.

Variable principal de eficacia: variable compuesta de cualquier trombosis venosa profunda, embolia pulmonar no mortal o muertes por cualquier causa acaecidas hasta el día13-17 tras la cirugía.

Número de pacientes: 2531 aleatorizados (población por ITT modificada n= 1833).

Tipo de análisis: análisis de no-inferioridad inicial y de superioridad posteriormente en la población ITT modificada.

Variable principal Población por ITT modificada	Rivaroxaban 10mg/día eventos/n (%)	Enoxaparina 40mg/día eventos/n (%)	RAR % (IC 95%)	Valor de p
Variable compuesta de trombosis venosas profundas, embolias pulmonares no mortales o muertes por cualquier causa	79/824 (9,6)	166/878(18,9)	-9,2 (-12,4 a -5,9)	<0,001
- muerte	0/824 (0)	2/878 (0,2)	-0,2 (-0,8 a 0,2)	0,23
- embolia pulmonar	0/824 (0)	4/878 (0,5)	-0,5 (-1,2 a 0)	0,06
- trombosis venosa profunda	79/824 (9,6)	160/878(18,2)	-8,4 (-11,7 a -5,2)	<0,001
VARIABLES SECUNDARIAS.	Rivaroxaban 10mg/día eventos/n (%)	Enoxaparina 40mg/día eventos/n (%)	RAR % (IC 95%)	Valor de p
TEV grave* (variable compuesta de trombosis venosa profunda proximal, embolia pulmonar no mortal o muerte relacionada por TEV)	9/908 (1)	24/925 (2,6)	-1,6 (-2,8 a -0,4)	0,01
Incidencia de TEV sintomático hasta el día 17	8/1201 (0,7)	24/1217 (2)	-1,3 (-2,2 a -0,4)	0,005
Incidencia de TEV sintomático durante el seguimiento (30-35 días después de la última dosis de un medicamento del estudio)	5/1201 (0,4)	3/1217 (0,2)	0,2 (-0,3 a 0,6)	0,44
Mortalidad durante el periodo de seguimiento	0/1201 (0)	4/1217 (0,3)	-0,3 (-0,8 a 0)	0,05
*Se incluía a los pacientes en el análisis de los TEV graves si se podían evaluar las venas proximales mediante flebografía, independientemente de que se pudieran evaluar o no las venas distales.				
Se estima un NNT para la variable compuesta de 11 (8-17); NNT para TEV grave de 62 (IC 95%: 36-250)				

4.2.b Evaluaci3n de la validez y de la utilidad pr3ctica de los resultados^{16, 17}

Los ECs descritos siguen las recomendaciones de la EMEA para el estudio de f3rmacos para profilaxis del TEV en cirugías de alto riesgo.

La variable principal de eficacia (VP) recomendada por la EMEA para estudios terapéuticos confirmatorios es la variable compuesta por trombosis venosas profundas proximales (sintomáticas y asintomáticas), embolismo pulmonar sintomático no fatal, muerte relacionada por TEV o muerte relacionada por cualquier causa. Se recomienda esta variable porque el objetivo primario de la profilaxis del TEV es la prevenci3n del embolismo pulmonar, frecuentemente causado por TEV proximal. Adem3s, el uso de esta variable compuesta es preceptivo en al menos un EC durante el desarrollo de nuevos f3rmacos para tromboprofilaxis de pacientes que han sido sometidos a una cirugía de alto riesgo. Por otro lado, el TEV distal sintomático se considera por la EMEA includible en la variable compuesta comentada, ya que los pacientes deben ser tratados y puede ser f3cil y objetivamente documentado.

Estos eventos se recomiendan tanto para estudios de no-inferioridad como de superioridad, a excepci3n de las causa de muerte: en ECs de no-inferioridad se recomienda que forme parte de la variable compuesta una variable que refleje en la mayor medida posible el efecto del f3rmaco en estudio, por lo que la variable muerte relacionada por TEV o muerte que se considera debida a TEV (como embolismo pulmonar fatal o muerte inesperada cuando los resultados de la autopsia no est3n disponibles) se considera m3s adecuada; mientras que en ECs de superioridad, se recomienda que forme parte de la variable compuesta la muerte por cualquier causa. Los autores de los ECs descritos anteriormente cumplen estas recomendaciones, a excepci3n de la variable muerte incluida en la variable principal de eficacia, que sería adecuada para los an3lisis de superioridad, pero no de no-inferioridad. Sin embargo, la variable secundaria de eficacia (TEV grave o mayor) sí responde a estas recomendaciones para los estudios de no-inferioridad, por lo que se ajustaría a la recomendaci3n de empleo de un an3lisis de apoyo utilizando el grupo alternativo de causa de mortalidad. De todas formas, en los ECs de no-inferioridad, se realiza un an3lisis posterior de superioridad que, aunque no constituye en determinados casos la idea inicial planteada, acaba respondiendo a las recomendaciones de la EMEA.

Asimismo, la EMEA recomienda recoger todas las muertes acaecidas, siendo necesaria su correcta clasificaci3n en cuanto a su relaci3n con TEV.

Si nos basamos en las variables descritas, se concluye que rivaroxaban es significativamente m3s efectivo que enoxaparina. Por otro lado, cabe considerar que la utilizaci3n de variables compuestas incrementa la probabilidad de correlaciones estadísticas en lugar de concretar resultados clínicos. Así, en los ensayos RECORD 1 y 3 se obtiene un resultado diferente en cuanto al riesgo de TVP (trombosis venosa profunda) sintomática durante el tratamiento, entre rivaroxaban y enoxaparina (no significativo en el RECORD 1 pero sí en el RECORD 3): se podría concluir que la diferencia radica en que el perfil de paciente es distinto (cirugía de

cadera en el 1 y de rodilla en el 3), sin embargo en el ensayo RECORD 2 la diferencia es significativa y se trata de cirugía de cadera.

Tambi3n se debe tener en cuenta que el ensayo RECORD 2 fue considerado v3lido y fiable seg3n el informe de la EMEA, a pesar de la disparidad en las pautas de profilaxis del TEV utilizadas y la dificultad en valorar los resultados: en este ensayo el f3rmaco comparador se emplea durante 10-14 d3as solamente, mientras que las recomendaciones de la EMEA son de tromboprolifaxis hasta 5 semanas tras cirugía de reemplazo o de fractura de cadera.

En resumen, en cuanto a eficacia, los resultados obtenidos en los ECs de la serie RECORD muestran una superioridad de rivaroxaban vs. enoxaparina estadísticamente significativa en cuanto a la variable principal de eficacia, pero no muestran que sea m3s efectivo que enoxaparina en cuanto a reducci3n de la mortalidad, incidencia de embolismo pulmonar o TVP sintom3tica.

4.3 Revisiones sistem3ticas publicadas y conclusiones ¹⁸⁻²²

Se han tenido en consideraci3n en la presente evaluaci3n las revisiones disponibles m3s recientes.

En la revisi3n de Haas, se considera todo el programa de desarrollo de la mol3cula rivaroxaban hasta la fecha del documento, por lo tanto tiene en consideraci3n no s3lo los resultados en la serie RECORD, sino tambi3n otras series de ECs en otras indicaciones. Se resalta la amplia ventana terap3utica y su, hasta ahora, eficacia y seguridad similares a la de la terapia est3ndar. Aunque no hay ant3doto espec3fico en caso de intoxicaci3n o sobredosis, se comenta la posibilidad de que se podr3an utilizar rFVIIa o concentrado de complejo de protrombina activada, la reversi3n de los efectos de dosis altas de rivaroxaban con estas sustancias s3lo se ha puesto de manifiesto en ensayos *in vitro* o en ratas (*in vivo*). En pacientes mayores de 75 a3os la vida media est3 aumentada, aunque parece que los efectos cl3nicos observados en los estudios fueron menores y dentro de lo esperado. Comentan que, a pesar de su metabolismo a trav3s de isoformas del CYP, se considera que el riesgo de interacciones medicamentosas a este nivel ser3 bajo (se basan en datos no publicados para hacer esta afirmaci3n).

En la revisi3n de Bounameaux se comparan tres mol3culas: apixaban, rivaroxaban (ambos inhibidores directos del FXa) y dabigatran (inhibidor directo de la trombina). Para apixaban a3n no se ha solicitado autorizaci3n de comercializaci3n (su administraci3n tambi3n es oral). Se considera que las otras dos mol3culas son alternativas factibles a las HBPM: dabigatran ha probado la no-inferioridad al r3gimen europeo de tromboprolifaxis y rivaroxaban ha demostrado superioridad tanto al r3gimen europeo como al estadounidense; ambas mol3culas parece que presentan un perfil de seguridad similar a las HBPMs. Se apunta que la falta de ECs comparativos y aleatorizados frente a fondaparinux, parece deberse a que a3n no estaba registrado cuando se planearon los ECs para ambas mol3culas; de todas formas son m3s utilizadas las HBPMs en la pr3ctica cl3nica habitual. Se resalta la ventaja del inicio de la

administraci3n postoperatoria a diferencia de las HBPMs. La principal desventaja es conocer su lugar en la terap3utica, sobre todo con poblaciones especiales de pacientes, la falta de ant3dotos o de gu3as que indiquen c3mo actuar y la necesidad de analizar el coste-efectividad de estas nuevas mol3culas. Para rivaroxaban calcula unas NNT de 38 (para el RECORD 1), 14 (RECORD2), 11 (RECORD 3) y 31 (RECORD 4). Comentar que, en esta revisi3n, el autor indica en la tabla 5 que el ensayo RECORD 2 se efectu3 frente a placebo (al pie de figura indica que hubo un periodo inicial de 12 d3as con enoxaparina 40mg): es el 3nico documento en que se considera que la comparaci3n es frente a placebo (basta con revisar el apartado de material y m3todos del EC para constatar que los pacientes se asignan a dos grupos de tratamiento, eso s3, con duraciones bien diferentes).

La revisi3n de Sharrock et al. eval3a la eficacia (incidencia de mortalidad por todas las causas y embolismo pulmonar) de diferentes anticoagulantes en pacientes sometidos a artroplastia de cadera y rodilla. La desventaja es que no analiza cada mol3cula por separado, sino que agrupa las mol3culas en tres grupos: A: HBPMs, ximelagatran, fondaparinux o rivaroxaban; B: anestesia regional, compresi3n neum3tica y aspirina; C: warfarina. Otra limitaci3n es que los pacientes del grupo A proced3an en su mayor3a de ECs aleatorizados, mientras que los restantes proced3an de estudios de cohortes (B) y estudios aleatorizados y no aleatorizados (C). No analizan la incidencia de hemorragias debido a la falta de uniformidad en los datos recogidos en la bibliograf3a analizada. Concluyen que la mortalidad por todas las causas y la incidencia de embolia pulmonar no fatal fueron mayores en el grupo A que en el B y similares en A que en C. La reflexi3n final de los autores es que el American College of Chest Physicians deber3a reconsiderar las gu3as teniendo en cuenta el hecho de que el embolismo pulmonar ocurre a pesar del uso de anticoagulantes potentes (entre ellos el rivaroxaban y las HBPMs), expon3ndose a los pacientes a un aumento de la mortalidad tras la cirug3a. N3tese que en los ensayos RECORD no se disminuye significativamente la incidencia de embolismo pulmonar frente a enoxaparina.

Merli et al. realizan una revisi3n de los datos de ECs y de registros de cohortes de pacientes, comparando ambos escenarios y concluyendo que, a pesar de lo prometedores que resultan los nuevos anticoagulantes orales, los datos de los ECs deben considerarse con precauci3n hasta que sean observados en la pr3ctica cl3nica habitual, dado que, aunque en los nuevos anticoagulantes se han ensayado en un elevado n3mero de pacientes, se han excluido amplios grupos de pacientes de poblaciones especiales: as3, en las cohortes de seguimiento hay importantes % de pacientes con comorbilidades (insuficiencia renal, confusi3n mental, edad media de 82 a3os, obesidad, ...) que pueden afectar a la efectividad del tratamiento. Adem3s, los autores comentan la posible falta de adherencia y sus consecuencias precisamente por tratarse de medicamentos v3a oral (falta de eficacia o toxicidad); es un hecho que la adherencia al tratamiento siempre es m3s alta en los ECs que en la pr3ctica habitual, como puso de manifiesto el registro GLORY. Otros problemas a la hora de extrapolar los datos a la pr3ctica cl3nica son las limitaciones de las variables de los ECs, la falta de tests estandarizados en el caso de requerir una monitorizaci3n (por ejemplo, para dirimir la causa de un sangrado

mayor), la falta de antídotos, la necesidad de monitorizar enzimas hepáticas para evitar situaciones como las debidas a ximelagatran y la mayor vida media con respecto a las HBPMs en cuanto a la anestesia neuroaxial.

García et al. revisan rivaroxaban, junto a los otros dos anticoagulantes orales, llegando a las mismas conclusiones que Merli et al.

En algunas de estas revisiones se comparan rivaroxaban no sólo frente a la tromboprofilaxis con HBPMs, sino también frente a warfarina: no se comentan aquí las conclusiones a este respecto dado que en nuestro medio no se emplea habitualmente la warfarina para la indicación autorizada actualmente para rivaroxaban.

4.4 Evaluación de fuentes secundarias²³⁻³¹

Australian Prescriber: consideran que los datos actuales sugieren que rivaroxaban es tan efectivo como las HBPMs para la tromboprofilaxis tras cirugía mayor ortopédica y que es de esperar que los pacientes prefieran una dosis oral diaria a una inyección diaria. Comentan que, aunque rivaroxaban previene más trombosis que enoxaparina, la frecuencia de hemorragia es ligeramente superior. La incidencia de otras reacciones adversas es similar entre rivaroxaban y enoxaparina. Aunque rivaroxaban puede aumentar las concentraciones de enzimas hepáticos, aún no se ha observado la toxicidad que se asoció con ximelagatran, otro anticoagulante oral. Los estudios a largo plazo en otras indicaciones mostrarán más datos de seguridad. No se requiere monitorización en la indicación aprobada y no hay antídoto.

CEDAC Common Drug Review: se recomienda su inclusión en la prestación para la indicación evaluada, hasta dos semanas, como alternativa a heparinas de bajo peso molecular.

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario – Osakidetza: consideran que las alternativas existentes (HBPMs, fondaparinux, rivaroxaban y dabigatran-etexilato) no presentan diferencias importantes en cuanto a eficacia y seguridad, aunque se precisan más datos en cuanto a determinados efectos adversos. En la selección del anticoagulante deberán tener un papel muy importante razones de conveniencia: la administración por vía oral en una patología de corta duración como la indicación actualmente aprobada, no supone una ventaja tan grande; en pacientes que no pueden o no deseen autoinyectarse fármacos, pueden ser una buena alternativa; pero no hay que olvidar que se trata de fármacos con experiencia clínica limitada, siendo de elección aquellos de eficacia y seguridad bien establecidas.

Haute Autorité de Santé (HAS): se considera que la mejora del servicio médico que aporta es menor (nivel IV) en términos de eficacia con respecto a enoxaparina. Se considera que la eficacia clínica está bien establecida (superioridad modesta frente a enoxaparina), pero no se sabe en qué medida este beneficio suplementario conlleva una reducción de los sucesos clínicos a evitar (muerte, embolia pulmonar, trombosis venosas sintomáticas y sus complicaciones). Los datos clínicos son limitados y no se puede descartar un aumento del riesgo hemorrágico, tendencia a un aumento del riesgo hemorrágico observado en los estudios

RECORD. Se introduce en el listado de especialidades reembolsables; se indica la puesta en marcha del seguimiento de una cohorte de pacientes tratados en Francia.

London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document: se resalta su conveniencia en cuanto a su administraci3n oral como dosis fija que no requiere monitorizaci3n y su superioridad sobre enoxaparina sin incremento del riesgo de sangrado. Como consideraciones se manifiesta la necesidad de realizar m3s estudios para conocer el riesgo de sangrado (bajo en los estudios Record 1, 2 y 3 debido a la definici3n utilizada) as3 como de ver el efecto en miles de pacientes para llegar a ver diferencias significativas en el porcentaje de TEV sintom3tico y la preocupaci3n por eventos cardiovasculares.

MTRAC Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee: se clasifica como categor3a B (Q3), lo que significa evidencia elevada pero escaso lugar en la terap3utica de atenci3n primaria, ya que se considera que los pacientes deben salir al alta hospitalaria con el tratamiento completo prescrito, para su comodidad y mejorar el cumplimiento.

Micromedex: en enero 2010 a3n no se indica grado de recomendaci3n pues est3 pendiente de aprobaci3n por la FDA.

NICE/NHS: concluyen que rivaroxaban, enoxaparina y dabigatran tienen similares costes y beneficios en la prevenci3n del TEV, por lo que se recomienda como una opci3n de tratamiento en la indicaci3n aprobada.

Scottish Medicines Consortium: se acepta su uso en el NHS Scotland para la indicaci3n evaluada.

5.- EVALUACI3N DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripci3n de los efectos adversos m3s significativos (por su frecuencia o gravedad)^{1, 10}

La seguridad de rivaroxaban 10 mg se evalu3 en tres ECs de fase III que incluyeron 4.571 pacientes tratados con rivaroxaban tras ser sometidos a cirug3a ortop3dica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de cadera o reemplazo total de rodilla) durante un periodo de hasta 39 d3as.

En total, aproximadamente un 14% de los pacientes tratados present3 reacciones adversas.

Se produjeron sangrados (3,3%) o anemia (1%); tambi3n n3useas, aumento de la GGT y aumento de transaminasas.

Las reacciones adversas deben ser interpretadas dentro del contexto de la cirug3a.

Debido al mecanismo de acci3n farmacol3gica, el uso de rivaroxaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u3rgano, que puede producir anemia posthemorr3gica. Los signos, s3ntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán seg3n la localizaci3n, grado y/o extensi3n de la hemorragia. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes (por ejemplo, en

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. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá considerarse la posibilidad de hemorragia.

En general, las RAM detectadas en ECs fueron:

Frecuentes (1-10%): aumento de la GGT y de transaminasas, anemia, náuseas, hemorragia tras intervención.

Poco frecuentes (0,1-1%): aumento de otras enzimas, hiperbilirrubinemia, taquicardia, trombocitemia, síncope (incluyendo pérdida de conciencia), mareo, cefalea, estreñimiento o diarrea, dolor abdominal y gastrointestinal, dispepsia, sequedad de boca, vómitos, insuficiencia renal, prurito, exantema, urticaria, contusión, dolor en extremidades, secreción de la herida, hemorragia (incluyendo hematoma y hemorragia muscular), hemorragia del tracto digestivo, hematuria, hemorragia del aparato genital, hipotensión, epistaxis, edema, sensación de malestar (incluyendo fatiga y astenia), fiebre.

Raras (0,01-0,1%): aumento de bilirrubina conjugada, dermatitis alérgica, alteración de la función hepática.

A parte de en los ECs de fase III, se han notificado acontecimientos adversos en otros ECs en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica de las extremidades inferiores: sangrado de órgano crítico, hemorragia adrenal, hemorragia conjuntival, hemoptisis.

Puesto que se trata de un medicamento de reciente autorización (2008), está sometido a farmacovigilancia.

5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos ^{12-15, 20, 22, 32}

En los ECs la variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia grave o mayor durante el periodo de tratamiento (es decir, que comenzase después de la primera dosis del medicamento del estudio y hasta dos días después de la última dosis de dicho medicamento), considerándose cualquier hemorragia que resultase mortal, se produjera en un órgano crítico o requiriese reintervención quirúrgica o se tratase de una hemorragia franca en un lugar distinto del sitio quirúrgico asociada a una caída brusca de, al menos, 2g/dL en la cifra de hemoglobina o que requiriera transfusión de dos o más concentrados de hematíes.

Los valores para esta variable principal de seguridad se indican a continuación:

Variable de seguridad principal en los ensayos clínicos programa RECORD			
	Rivaroxaban % (IC 95%)	Enoxaparina % (IC 95%)	p
Estudio RECORD1	0,3% (0,1 – 0,6)	0,1% (<0,1 – 0,3)	0,18
Estudio RECORD2	<0,1% (<0,1 – 0,5)	<0,1% (<0,1 – 0,5)	N.D.
Estudio RECORD3	0,6% (0,2 – 1,2)	0,5% (0,2 – 1,1]	0,77
Estudio RECORD4	0,7% (0,3–1,2)	0,3% (0,1–0,7)	0,1096
Análisis sobre la poblaci3n de seguridad. ND: no disponible.			

Aunque el riesgo de sangrado en los ECs no ha sido significativamente distinto entre rivaroxaban o enoxaparina, sí se ha visto una tendencia a un mayor riesgo. Se debe tener en cuenta que la incidencia de hemorragias en los ECs fue inferior a la esperada (hasta 6 veces menor que en los ensayos ODIXa de búsqueda de dosis), careciendo los ensayos de la potencia estadística necesaria para valorar adecuadamente diferencias en eventos de tan baja frecuencia. Así pues, aunque en conjunto, las tasas de hemorragia fueron bajas, cuando se realiza un análisis de todos los datos (ver siguiente tabla), sobre los más de 12.000 pacientes incluidos en los 4 ECs de la serie RECORD, se observa una tendencia hacia un incremento de hemorragia mayor con rivaroxaban (0,39% vs 0,21%, p 0,08). Cuando se combinan la definici3n de hemorragia mayor del ensayo clínic con hemorragia en el lugar de la cirugía, las tasas para rivaroxaban y enoxaparina son 1,80% y 1,37%, respectivamente (p 0,06):

casos/1000 pacientes	Rivaroxaban	Enoxaparina	p
Hemorragia mayor	3,9	2,1	0,08
Hemorragia mayor + hemorragia en el lugar de la cirugía	18	13,7	0,06

Se estima, para hemorragia mayor: RR 1,83 (0,93-3,6), DAR 0,2% (0,0 a +0,4%) y NNH 500 (250 a ∞).

En un metanálisis en el que se analizaban la incidencia de mortalidad por todas las causas y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a tromboprofilaxis tras cirugía mayor ortopédica, se observó un incremento de estas incidencias en el grupo de fármacos que incluían a rivaroxaban (grupo A: HBPMs, ximelagatran, fondaparinux o rivaroxaban) con respecto al grupo que recibía anestesia regional, compresi3n neumática y aspirina y similar al grupo que recibía warfarina. Una de las principales limitaciones de este análisis es que los pacientes del grupo A procedían en su mayoría de ECs aleatorizados, mientras que los restantes procedían de estudios de cohortes, estudios aleatorizados y no aleatorizados. No analizan la incidencia de

hemorragias debido a la falta de uniformidad en los datos recogidos en la bibliografía analizada.

Seguridad a largo plazo: no procede en la indicaci3n actualmente autorizada. En otras indicaciones se est3n desarrollando estudios en fase II y III con tratamientos m3s largos (6- 12 meses, por ejemplo).

5.3 Advertencias y Precauciones de empleo en casos especiales ^{1, 10, 33}

Adem3s de las consideraciones comentadas en el punto 3.3 en cuanto a pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, pacientes con insuficiencia hep3tica moderada e interacciones con otros medicamentos (ver tambi3n punto 3.3), cabe tener en cuenta que varios subgrupos de pacientes, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos de complicaciones hemorr3gicas despu3s del inicio del tratamiento mediante ex3menes f3sicos peri3dicos de los pacientes, una observaci3n estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones peri3dicas de hemoglobina. Cualquier disminuci3n inexplicada de la hemoglobina o de la presi3n arterial requerir3 la b3squeda de una zona de sangrado.

Por lo tanto, rivaroxaban, al igual que otros agentes antitromb3ticos, deber3 emplearse con precauci3n en pacientes con aumento del riesgo de hemorragia, por ejemplo:

- Trastornos de la coagulaci3n cong3nitos o adquiridos
- Hipertensi3n arterial grave y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Úlcera gastrointestinal reciente
- Retinopatía vascular
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- Anomalías vasculares intramedulares o intracerebrales
- Cirugía cerebral, espinal u oft3lmica reciente.

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la agregaci3n plaquetaria u otros antitromb3ticos.

Cirugía de fractura de cadera: No se recomienda su uso porque no hay ECs clínicos en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar: Cuando se aplica anestesia neuraxial o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitromb3ticos para tromboprolifaxis tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal que puede causar

parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administraci3n concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia o por la puncci3n epidural o espinal traumática o repetida.

En estos pacientes debe controlarse con frecuencia la presencia de signos/síntomas de deterioro neurol3gico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunci3n intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurol3gico, ser1 necesario diagn3stico y tratamiento urgente. Antes de la intervenci3n neuraxial, el m3dico deber1 valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombo profilaxis.

Si el paciente es portador de un cat3ter epidural, 3ste no debe retirarse antes de 18 horas despu3s de la 3ltima toma de rivaroxaban (dos semividas como m3nimo). La siguiente dosis de rivaroxaban debe administrarse pasadas 6 horas, como m3nimo, despu3s de la retirada del cat3ter. En el caso de haber realizado una puncci3n traumática, la administraci3n de rivaroxaban deber1 retrasarse 24 horas.

En cuanto a **excipientes**, rivaroxaban contiene lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorci3n de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

5.4 Contraindicaciones ^{1, 10}

Rivaroxaban est1 contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con hemorragia activa, cl3nicamente significativa.
- Pacientes con hepatopat3a, asociada a coagulopat3a y a riesgo cl3nicamente relevante de hemorragia.
- Embarazo y lactancia: no existen datos suficientes sobre la utilizaci3n de rivaroxaban en mujeres embarazadas. Debido a la posible toxicidad reproductiva (estudios en animales la han mostrado), el riesgo intr3nico de hemorragia y la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la placenta, est1 contraindicado durante el embarazo y las mujeres en edad f3rtil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxaban. Tampoco se dispone de datos sobre el uso de rivaroxaban en mujeres en per3odo de lactancia: los datos en animales indican que rivaroxaban se excreta en la leche, por lo tanto, est1 contraindicado durante la lactancia y debe tomarse la decisi3n sobre si discontinuar la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento.

5.5 Interacciones ^{1, 10, 34-36}

Ya se han comentado anteriormente las interacciones a nivel de metabolismo (CYP3A4) y a nivel de la P-gp (punto 3.3.). Respecto a otro tipo de interacciones, cabe destacar que:

- No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp) o atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp).
- Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.
- **Anticoagulantes:** Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxaban (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban. Debido al aumento del riesgo de hemorragia, debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitantemente con cualquier otro anticoagulante.
- **AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria:** No se observó ninguna prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxaban y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada. No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico. Clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética; sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.
- **Parámetros de laboratorio:** Los parámetros de la coagulación (p. ej., (TP, TTPa, HepTest) se afectan de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban (ver punto 3.4).
- **Comida, antiácidos y ranitidina:** para la dosis de 10 mg, la diferencia en la absorción observada por efecto de la comida fue próxima a la variabilidad interindividual y no sería esperable que tuviera significación clínica. No se observaron diferencias significativas en el AUC y en Cmax al coadministrar rivaroxaban 30 mg con ranitidina o el antiácido hidróxido de aluminio y magnesio.

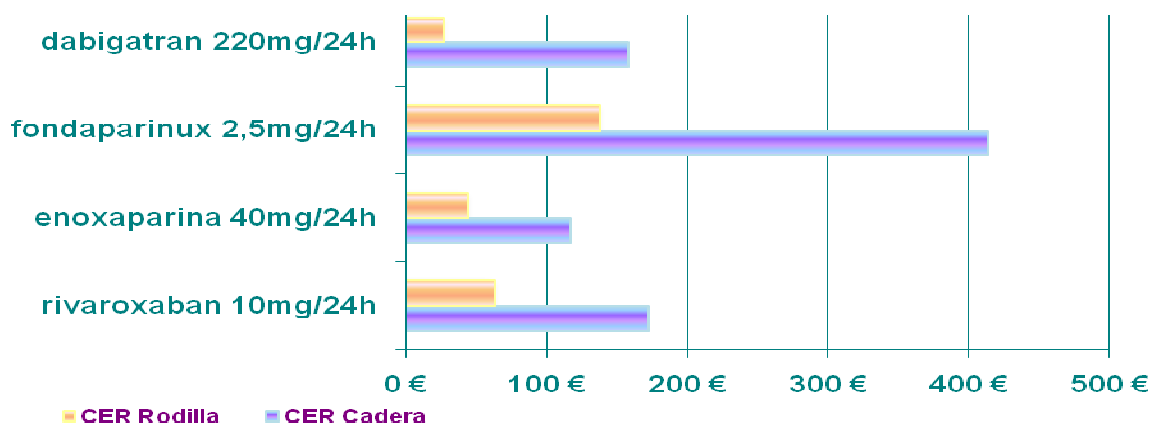
6.- 3REA ECONOMICA ³⁷

	Rivaroxaban 10mg en CER cadera	Enoxaparina 40mg en CER cadera	Rivaroxaban 10mg en CER rodilla	Enoxaparina 40mg en CER rodilla
Precio + IVA (€)	172,55 (caja 30 comps)	117,08 (caja 30 jeringas)	63,54 (caja 10 comps)	44,29 (caja 10 jeringas)
DDD	10 mg	4000 U*	10 mg	4000 U*
Coste DDD (€)	5,75	3,9	6,354	4,429
Duraci3n tratamiento	35 d	35 d	14 d	14 d
Coste tto (€)	172,55***	117,08***	63,54**	44,29**
Incremento de coste por tratamiento	55,47	-	19,25	-

CER: cirug3a electiva de reemplazo.

* Las DDDs se definen para las diferentes HBPM se han designado para la dosis recomendada en profilaxis de TEV en pacientes de riesgo moderado, por lo que consideramos el doble en esta estimaci3n al ser la dosis usual en pacientes de alto riesgo.

Se calcula el coste al alta hospitalaria, considerando que los primeros 4** 3 5*** d3as de tratamiento son hospitalarios. En la gr3fica se muestran tambi3n los datos para otras dos alternativas terap3uticas: fondaparinux y dabigatran (en este caso, puesto que en ficha t3cnica el tratamiento para CERR es de 10 d3as, se considera que el hospital asume los primeros cinco d3as de tratamiento).



* Fuente: GAIA.- IB. Sistema de informaci3n de la Prestaci3n Farmac3utica. Cat3logo Corporativo Ib-Salut; enero 2010.

7.- 3REA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos m3s significativos y propuesta. Lugar en terap3utica.

Los datos publicados de los ECs hasta el momento muestran una superioridad modesta de rivaroxaban frente a enoxaparina en la prevenci3n de eventos tromboemb3licos, teniendo en cuenta las limitaciones expuestas anteriormente en cuanto a las variables utilizadas (variables combinadas o subordinadas (venograf3a) y que no se demuestra reducci3n en la mortalidad, ni en la incidencia de embolismo pulmonar ni en TEV sintom3tico (3ste 3ltimo en unos ECs s3 y

en otros no) durante el tratamiento. Rivaroxaban ha demostrado superioridad, frente a la no-inferioridad de dabigatran, ambos comparados frente a HBPM.

Referente a la seguridad, los datos aún son limitados: los ECs muestran que es similar a enoxaparina en el riesgo de sangrado, pero hasta que no se use en la práctica habitual, no conocemos el riesgo real en pacientes de poblaciones especiales como aquellos con índice de masa corporal (IMC) extremo, pacientes ancianos, polimedicados, con insuficiencia hepática y/o renal, etc.

Los resultados de las revisiones publicadas hasta el momento ponen de manifiesto que rivaroxaban puede ser una buena alternativa a warfarina y las HBPMs; también resaltan las limitaciones e incertidumbres ligadas a todo nuevo fármaco de reciente comercialización y del que no se dispone más que de la información de los ECs, que suelen excluir a pacientes habituales en la práctica clínica pero no representados en los ensayos.

A diferencia de dabigatran (y apixaban, otro nuevo anticoagulante oral aún no comercializado), presenta una serie de ventajas como son: un régimen posológico más sencillo (una toma diaria durante todo el tratamiento, siendo la dosis de 10 mg válida para un amplio rango de situaciones), una menor dependencia de la eliminaci3n renal, se puede administrar a pacientes portadores de catéter epidural (siguiendo estrictamente las indicaciones en ficha técnica), no se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (aunque, habrá que confirmar los datos de los ECs con la situaci3n real de la práctica clínica habitual) y puede emplearse en determinadas hepatopatías. Por contra, puede presentar, potencialmente, más interacciones merced a su metabolismo hepático y a nivel de la P-gp.

Rivaroxaban provoca efectos adversos relacionados con su actividad anticoagulante como sangrados y anemia; en determinados pacientes el riesgo de hemorragia puede estar aumentado (por ejemplo, alteraciones de la coagulaci3n congénitas o adquiridas). Otras reacciones adversas frecuentes fueron náuseas, aumento de la GGT y aumento de transaminasas.

Los efectos adversos más graves, aunque poco frecuentes, en los ECs fueron: hemorragia (incidencia no significativamente diferente de enoxaparina), secreci3n de la herida, trombocitemia, síncope, insuficiencia renal, alteraciones de la funci3n hepática y sangrado en órgano crítico.

Al igual que se desconoce actualmente el alcance de su metabolismo en cuanto a interacciones con otros medicamentos, alg3n autor ha postulado la necesidad de una farmacovigilancia en cuanto a la posibilidad de acidosis láctica (químicamente está relacionado con linezolid).

En la actualidad, se carece de antídoto específico en caso de intoxicaci3n o sobredosis.

En cuanto a su conveniencia, el tratamiento con rivaroxaban se inicia 6-10 horas tras la cirugía (no se necesita iniciarlo antes como en el caso de las HBPMs), la posología es sencilla (un comprimido diario para un amplio rango de pacientes) y cabe esperar que los pacientes

preferan tomar un medicamento v3a oral que inyectado. Sin embargo, en pacientes ancianos y/o polimedicados es cuestionable la adherencia al tratamiento, ya que la literatura demuestra que a mayor n3mero de formas de dosificaci3n orales peor es el cumplimiento, traduc3ndose en falta de eficacia cl3nica o en toxicidad por sobredosificaci3n. Ser3an necesarios estudios de coste-efectividad en nuestro medio para conocer el ahorro real que supone un anticoagulante oral frente al uso de HBPMs (puesto que en Espa3a no se suelen emplear warfarina o acenocumarol para la profilaxis de TEV y no es preciso monitorizar las HBPMs, realmente, el uso de rivaroxaban no supone un ahorro en cuanto a monitorizaci3n; tambi3n valorar la necesidad o no de soporte ambulatorio para la administraci3n de inyectables, as3 como los costes relacionados con problemas relacionados con polimedicaci3n oral y p3rdidas de dosis por v3mitos post-cirug3a). Por ello cabe plantearse si es necesario iniciar este tratamiento, haciendo un balance entre los resultados de los ECs, las potenciales interacciones de este f3rmaco y la adherencia al tratamiento v3a oral en la pr3ctica habitual. Lo m3s probable es que, en pacientes con adecuado manejo de su medicaci3n resulte un tratamiento c3modo y efectivo, y, por lo tanto, rivaroxaban sea un medicamento con un claro beneficio frente a las HBPMs; pero puede ser un motivo m3s de problemas relacionados con la medicaci3n en otro grupo de pacientes, en los que debe valorarse si la ventaja que aporta la v3a oral justifica el desplazar una opci3n con mucha mayor experiencia de uso y menor coste como la enoxaparina, en un tratamiento de duraci3n limitada.

En cuanto al coste, es inferior al de fondaparinux y superior al de enoxaparina (no se han tomado en consideraci3n otras HBPMs), mayor cuanto m3s largo el tratamiento.

Por todo lo expuesto anteriormente, se concluye mayor beneficio en grupos seleccionados de pacientes y, principalmente, al alta hospitalaria. Los resultados del programa de desarrollo cl3nico de rivaroxaban en otras indicaciones con mayor duraci3n de tratamiento (tratamiento de TVP y prevenci3n de enfermedad tromboemb3lica, prevenci3n del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilaci3n auricular, etc) permitir3n conocer mejor el perfil de seguridad y eficacia de este f3rmaco as3 como la conveniencia de su uso generalizado frente a enoxaparina en la indicaci3n evaluada en este documento.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: aporta en situaciones concretas

8. - BIBLIOGRAF3A.

1 Ficha T3cnica de producto, Xarelto® e informaci3n adicional. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63055&formato=pdf&formulario=FICHAS>. [Consultado el 06 de enero 2010]

2 Informaci3n Terap3utica del SNS, vol. 33, n3 3, 2009. Disponible en: http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol33_3ppiosActivos.pdf [Consultado el 08 de enero de 2010]

- 3 BOT, Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Colegios de Farmac3uticos. Disponible en: <http://pfarmals.portalfarma.com/login.asp> [Consultado el 07 de enero 2010]
- 4 EMEA Committee for medicinal products for human use (CHMP) Assessment Report (EPAR) for Xarelto® (EMA/H/C/000944). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm> [Consultado el 07 de enero de 2010]
- 5 FDA: New Drug Review 2009 Update. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM192786.pdf> [Consultado el 07 de enero 2010]
- 6 Kubitzka D, Becka M, Zuehlisendorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 218-226;
- 7 Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitzka D, Becka M, Breddin HK, Harder S. Effects of the Oral, Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban on Platelet-Induced Thrombin Generation and Prothrombinase Activity. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1398-1407
- 8 Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al Farmacocin3tica y farmacodin3mica poblacional de rivaroxaban, administrado en dosis 3nica o bien dos veces al d3a en la prevenci3n de la ETV en pacientes sometidos a cirug3a de reemplazo total de cadera. Reimpresi3n en espa3ol de *Thromb Haemost* 2008; 100: 453-461
- 9 Mueck W, Becka M, Kubitzka D, Voith B, Zuehlisendorf M. Population model of the Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor – in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 335-344
- 10 Bayer HealthCare Ag 2208©. Monograf3a Xarelto; 2008.
- 11 Samama MM, Le Flem L, Guinet C, Perzborn E, Martinoli JL, Depasse F. Effects of the novel, oral, direct, factor Xa inhibitor rivaroxaban on coagulation assays. Abstract 3028 presented at the ASH 50th Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA, 6-9 December 2008.
- 12 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
- 13 Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz 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; 372:31-9
- 14 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
- 15 Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–80
- 16 EMEA, CHMP Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk (CPMP/EWP/707/98). Disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/70798en_fin.pdf [Consultado el 08 de enero 2010].
- 17 Prescrire Editorial Staff Rivaroxaban: after hip or knee replacement surgery: LMWH is safer. *Prescrire International* 2009; 18: 151-153.
- 18 Haas S. Rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol* 2009 May; 82:339-49.
- 19 Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 60-64
- 20 Sharrock NE, Gonzalez A, Go G, Lyman S, Salvati EA. Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 714-721
- 21 Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Emerging Oral Anticoagulants in Clinical Practice Translating Results from Clinical Trials to Orthopedic and General Surgical Patient Populations
Ann Surg 2009; 250: 219-228
- 22 Garc3a D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; 115: 15-20.
- 23 Australian Prescriber: New Drugs 2009;32:22-7. Disponible en: http://www.australianprescriber.com/magazine/32/1/22/7/#sub_873 [Consultado en enero 2010]

-
- 24 CEDAC: Rivaroxaban Common Drug Review (noviembre 2008). Disponible en: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_xarelto_complete-dec17-08.pdf [Consultado en enero 2010]
- 25 Comit3 de Evaluaci3n de Nuevos Medicamentos en el 3mbito Hospitalario – Osakidetza. Informe de evaluaci3n de rivaroxaban (marzo 09). Disponible en: http://www.osanet.euskadi.net/s04-5273/eu/contenidos/informacion/comite_evaluacion/es_ce/adjuntos/Rivaroxaban_informe.pdf [Consultado en enero 2010].
- 26 Haute Autorit3 de Sant3, Comisi3n de la Transparence: Avis21 janvier 2009 Xarelto 10 mg, comprim3s pellicul3s. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/xarelto_-_ct-6017.pdf [Consultado en diciembre 2009]
- 27 UKMI London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document Rivaroxaban (Xarelto) october 2008. Disponible en: www.nelm.nhs.uk [Consultado en enero 2010]
- 28 MTRAC. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery (enero 2009). Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/R/Rivaroxaban.pdf> [Consultado en enero 2010]
- 29 MICROMEDEX Healthcare Series. Durgdex Consults. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com> [Consultado el 07 de enero 2010]
- 30 NICE technology appraisal guidance 170: Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults April 2009. Disponible en: www.nice.org.uk/TA170 [Consultado en enero 2010]
- 31 Scottish Medicines Consortium (noviembre 2008). Rivaroxaban 10 mg film-coated tablets (Xarelto®). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/rivaroxaban%2010mg%20film%20coated%20tablets%20\(Xarelto\)%20FINAL%20NOVEMBER%202008.doc%20amended%20021208.doc%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/rivaroxaban%2010mg%20film%20coated%20tablets%20(Xarelto)%20FINAL%20NOVEMBER%202008.doc%20amended%20021208.doc%20for%20website.pdf) [Consultado en enero 2010]
- 32 G3mez-Outes A, Su3rez-Gea ML, Bl3zquez-P3rez A, Pozo-Hern3ndez C, Vargas-Castrill3n E. Rivaroxaban versus enoxaparin after total knee arthroplasty. *Lancet* 2009; 374: 682.
- 33 Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Nuevos antitromb3ticos y anestesia neuroaxial en cirug3a ortop3dica mayor: estrategias terap3uticas. Reimpresi3n en espa3ol; *Anaesthesia* 2007, 62 (11): 1154-1160
- 34 Kubitz D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor – has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 469-76
- 35 Kubitz D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of Rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 981-90
- 36 Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (Rivaroxaban), an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 549-558
- 37 Base de datos de DDDs de WHO. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Consultado en enero 2010]