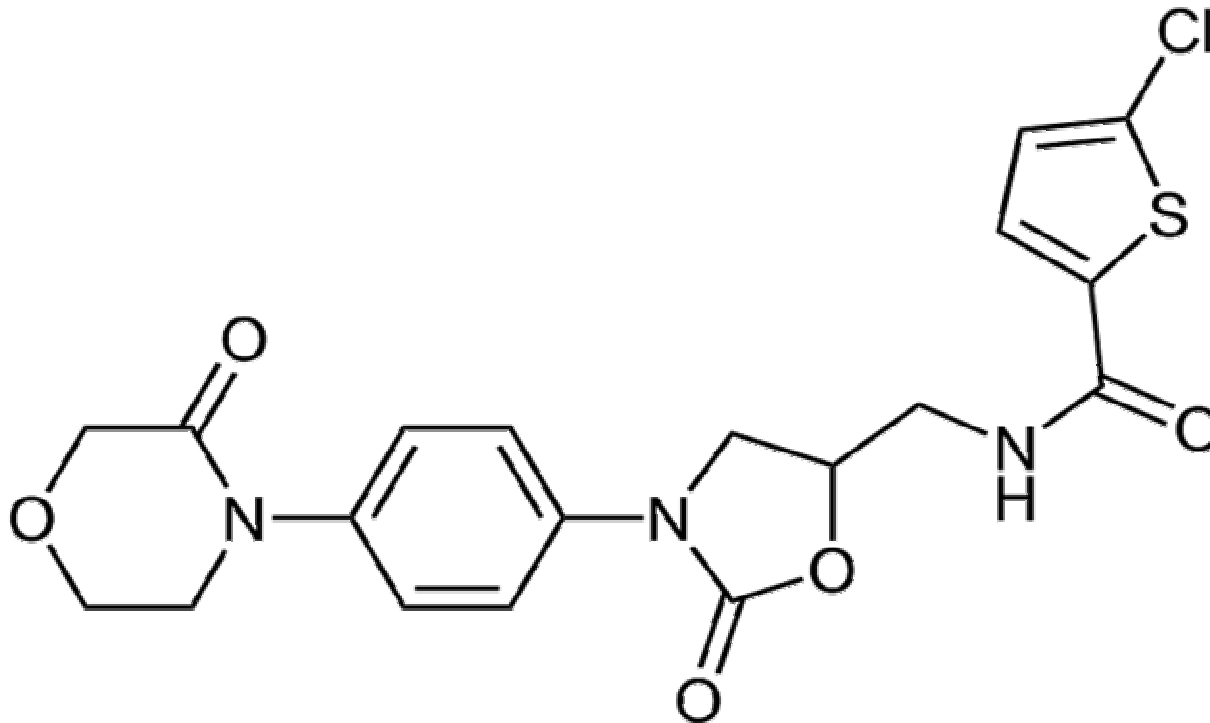


RIVAROXABAN



Dr. Enric Grau
Servicio de Hematología
Hospital Lluís Alcanyís
Xàtiva (València)

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES



Anti-Xa or Anti-IIa? "That is the question"

Anti-Xa

Rivaroxaban
Apixaban
DU 176b
LY 517717
YM 150
Betrixaban
Eribaxaban

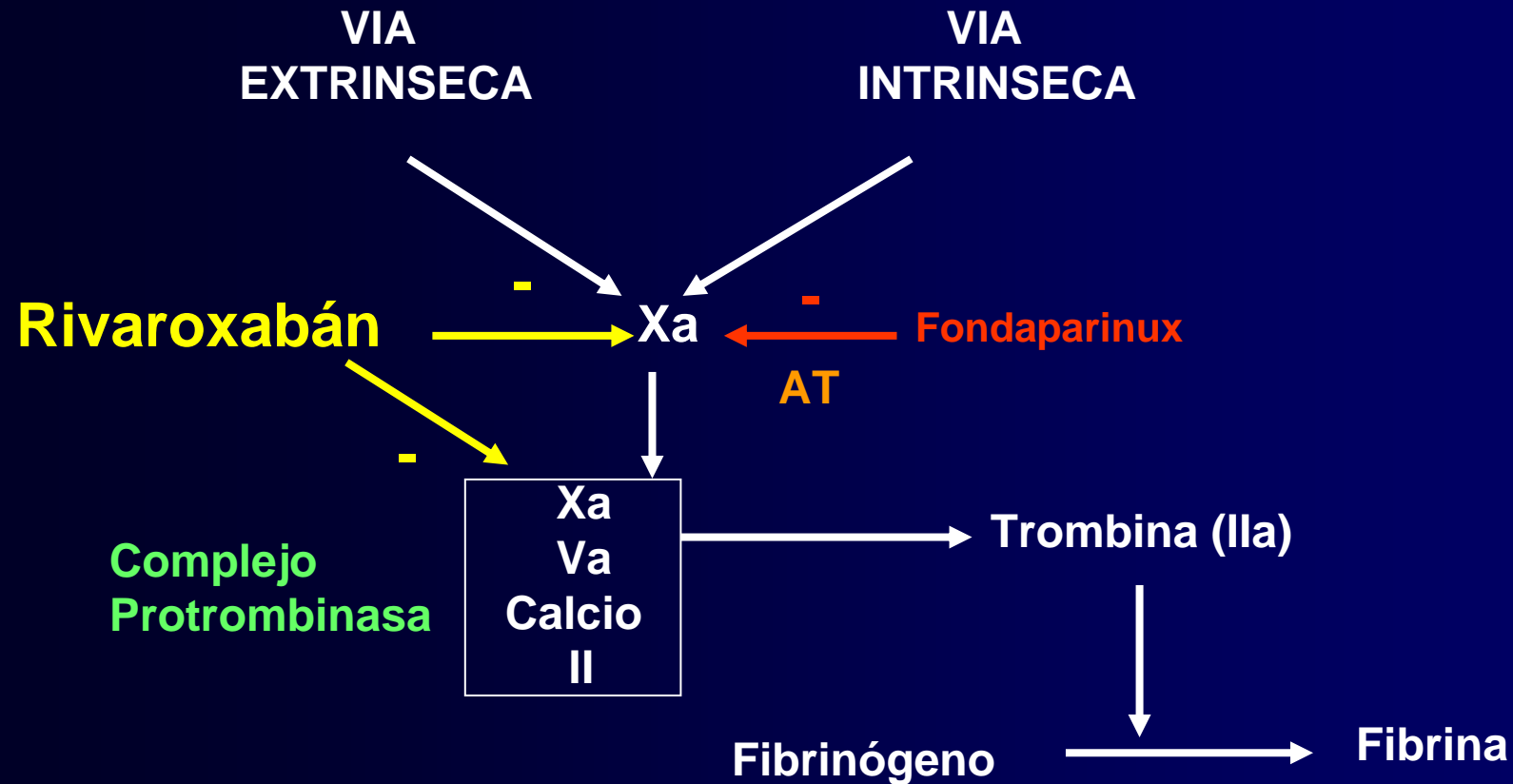


Anti-IIa

Dabigatran
AZD 0837

RIVAROXABAN

Mecanismo de Acción

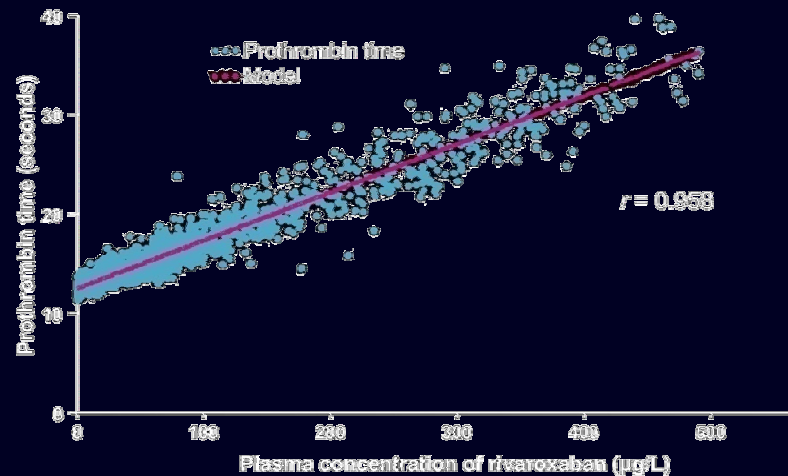
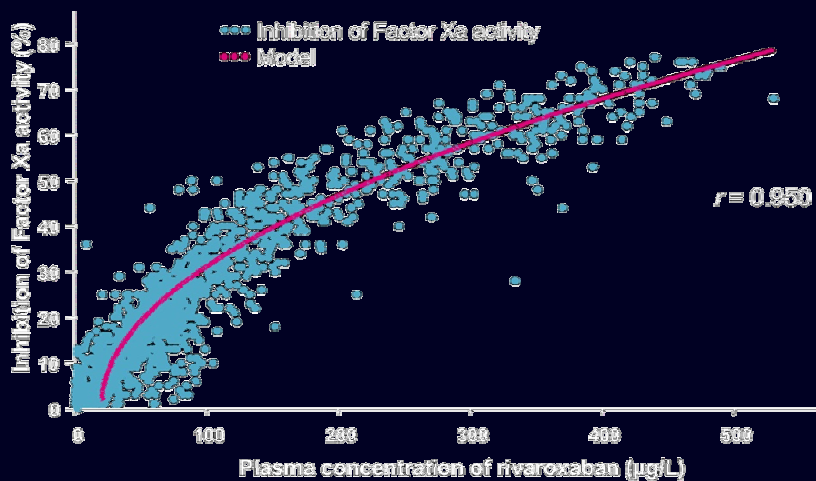
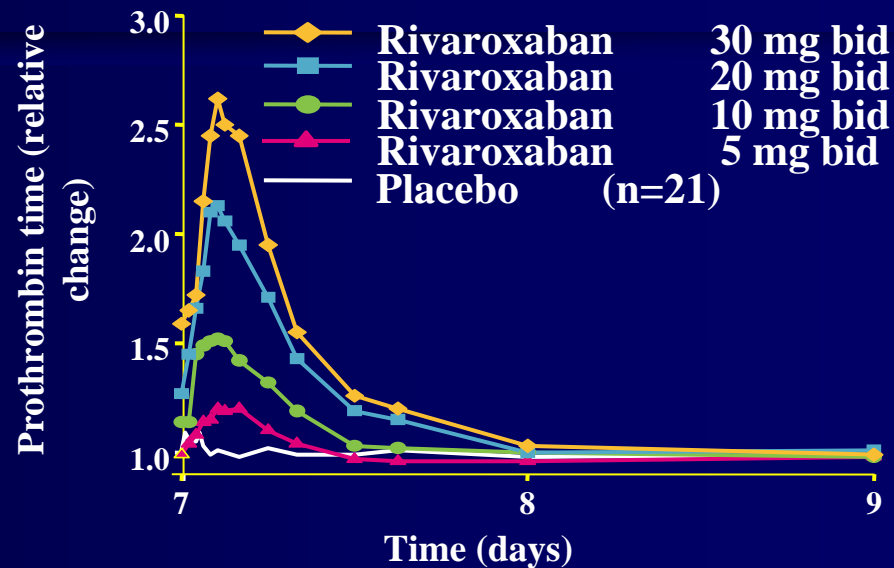
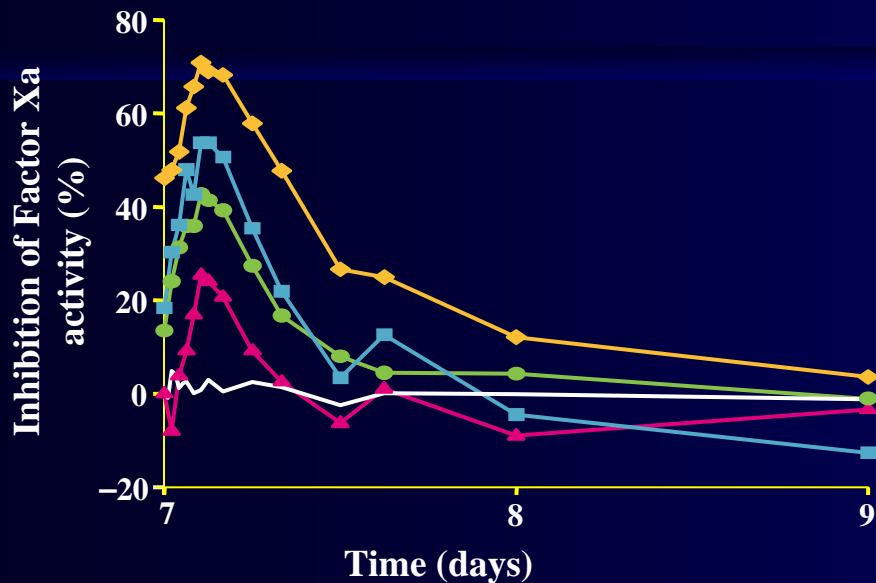


RIVAROXABAN

Farmacodinámica

Efecto máximo anti-Xa (E_{max})	20-70% (según dosis)
Tiempo en conseguir E_{max}	1-4h
Vida media actividad anti-Xa	6-7 h
Prolongación máxima TP	1,3-2,6 (según dosis)
Tiempo hasta máxima prolongación TP	1-4h
Prolongación máxima aPTT	1,3-1,8 (según dosis)
Tiempo hasta máxima prolongación aPTT	1-4h

Rivaroxabán afecta Factor Xa y TP de forma dosis-dependiente

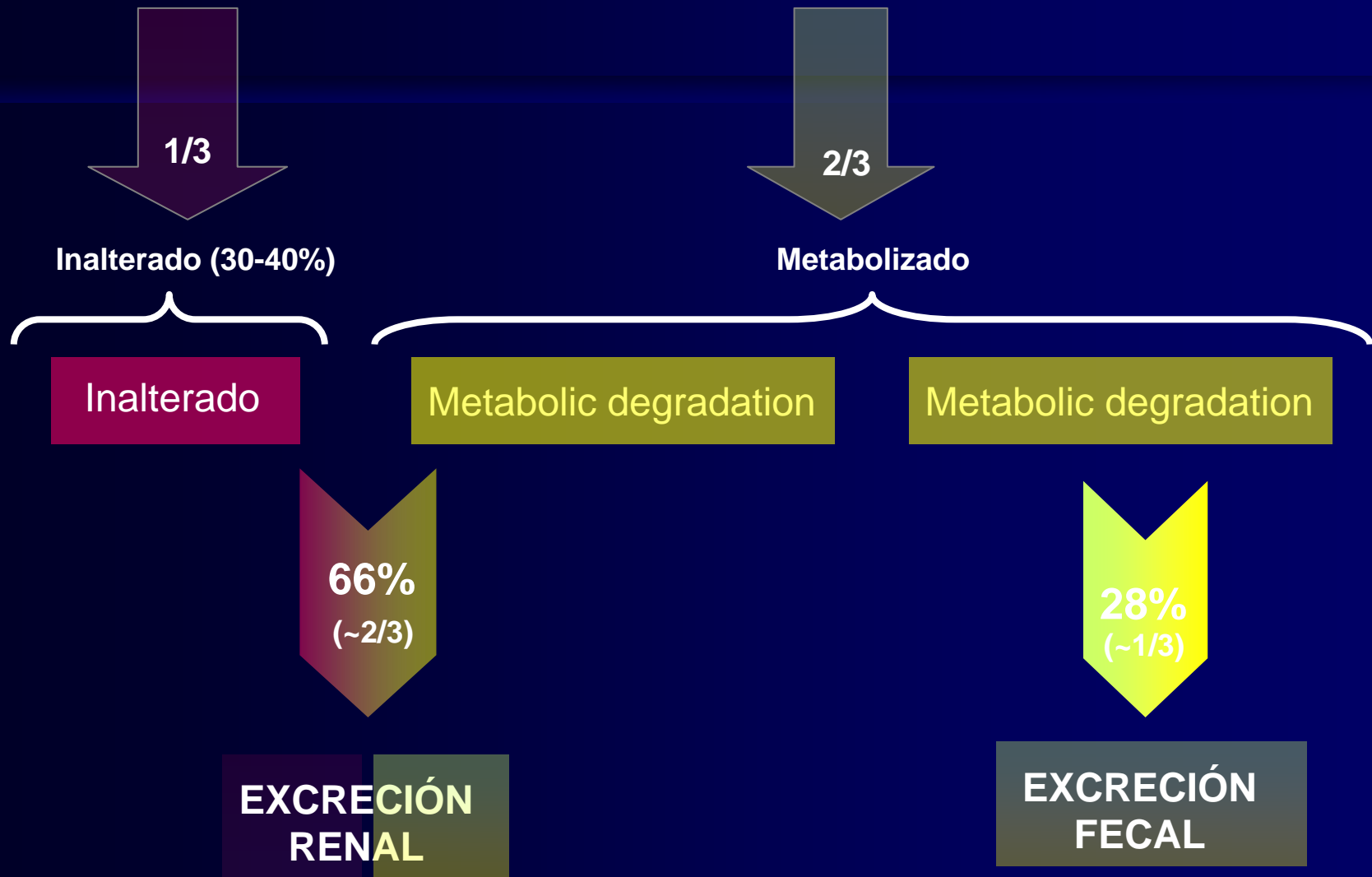


RIVAROXABAN

Farmacocinética

Biodisponibilidad	80%
Influencia alimentos/ph gástrico	escasa
Tiempo máxima concentración	3-4h
Unión proteínas plasmáticas	> 90%
Vida media	9-12h
Metabolización hepática CYP 450 (CYP 3A4 y CYP 2J2)	Si
Eliminación renal	66%

RIVAROXABAN ELIMINACIÓN



RIVAROXABAN

Interacciones farmacológicas

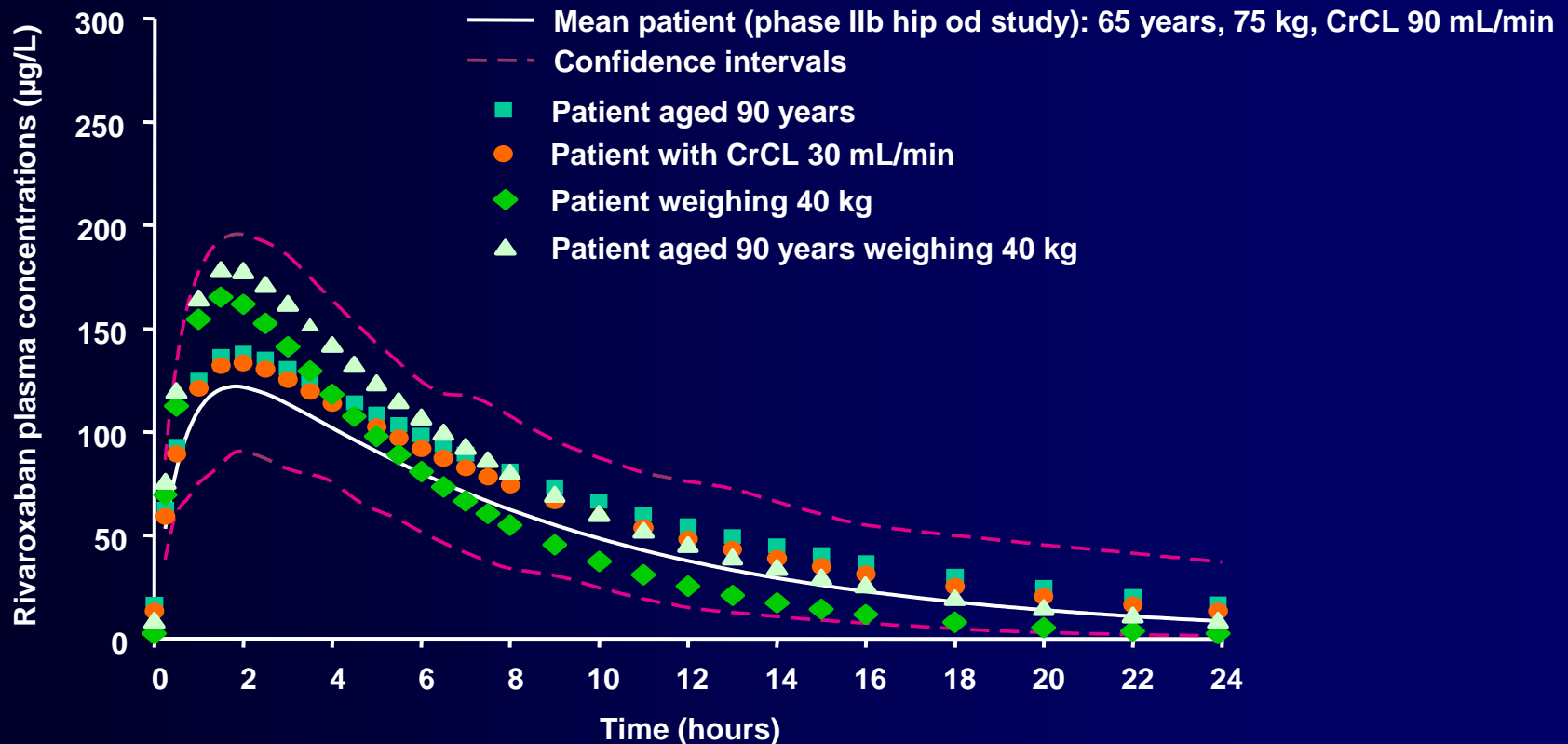
Fármacos	Actitud
Inhibidores CYP 3A4 y P-gp (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH)	Uso con precaución
Inductores del CYP 3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)	Uso con precaución
Anticoagulantes	Uso con precaución
Antiagregantes plaquetarios	Uso con precaución

RIVAROXABAN

Situación especial	Actitud
Edad < 18 años > 65 años	No recomendado Uso habitual
Sexo	Uso habitual
Obesidad o Bajo Peso	Uso habitual
Embarazo y Lactancia	Contraindicado
Insuficiencia hepática* Child Pugh A Child Pugh B Sin coagulopatía asociada Con coagulopatía asociada	Uso habitual Uso con precaución Contraindicado
Insuficiencia renal* Acl Creatinina 30-49 ml/min Acl Creatinina 15-29 ml/min Acl Creatinina < 15 ml/min	Uso habitual Uso con precaución Contraindicado

* Monitorización? (Actividad Anti-Xa, TP)

Niveles de Rivaroxaban en "situaciones especiales"



CrCL, creatinine clearance; od, once daily

Mueck et al., Blood 2006

RIVAROXABAN

Reacciones Adversas (hasta 39 días)

➤ Hemorragia

Actitud terapéutica: Suspender una o más dosis
Hemostasia local
rFVIIa (Novoseven®)?

➤ Hepatotoxicidad

GPT (>3VNS) y BIL T (>2VNS)

<i>Record 1-4</i>	Rivaroxabán	Enoxaparina
Total (n)	10	10

➤ Eventos cardiovasculares “Efecto rebote” ?

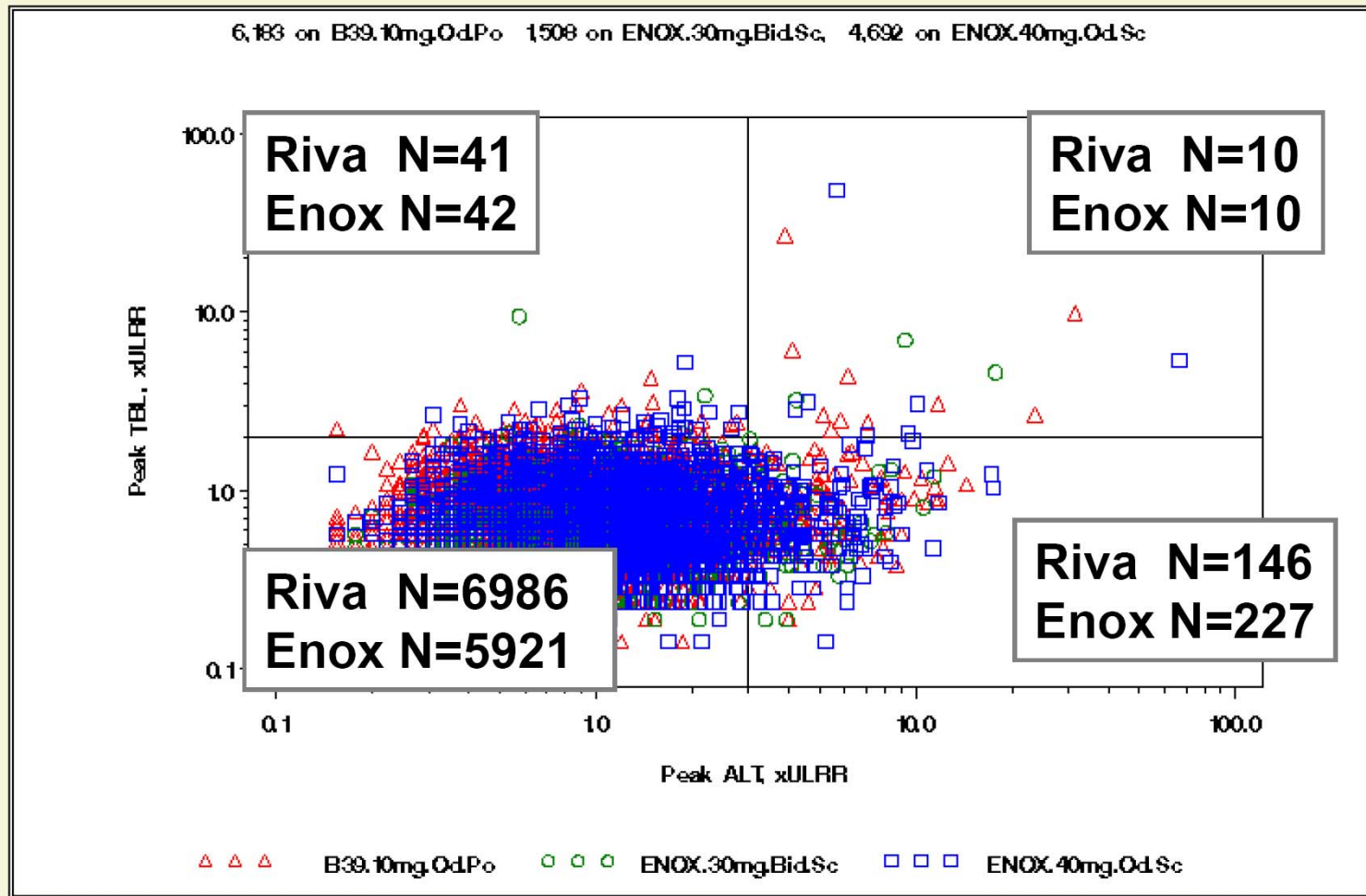
<i>Record 2</i>	Rivaroxabán	Enoxaparina
Pacientes (n)	5 (1252)	0 (1257)

➤ Otros: Nauseas, taquicardia, molestias epigástricas, estreñimiento, diarrea, urticaria, fiebre, cefalea, vértigo.

Clinical Lab Data from RECORD 1-4 *

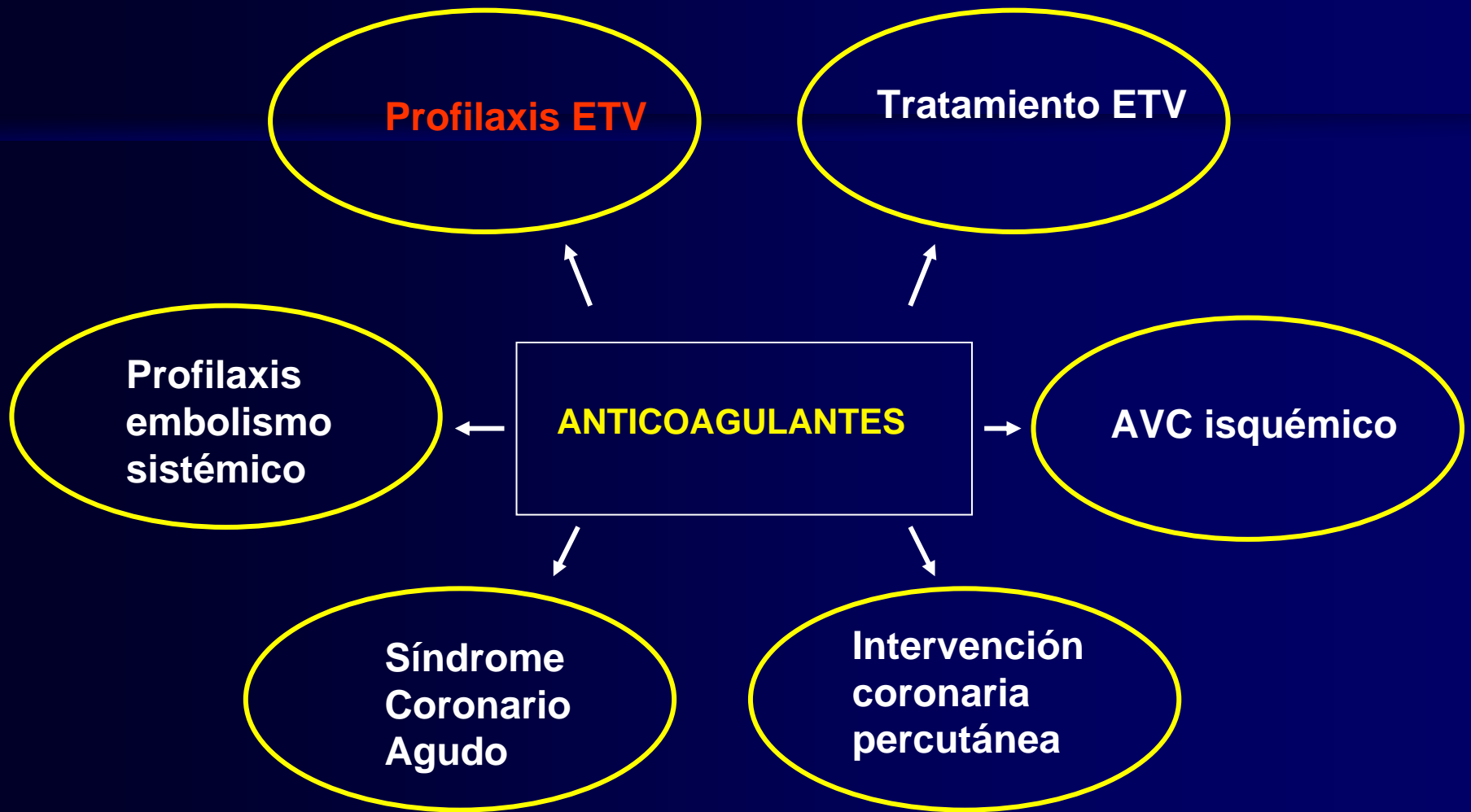
Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity

[Export SAS data set LATEST_DILISUMMARYSAVED to PeakValues\(1\).CSV for MS Excel](#) | [Show number of patients](#) | [How to Access Individual-Patients' Data](#) | [Close Window](#)



RECORD 1-4: rivaroxaban (n=6183) vs. enoxaparin (n=6200)
Slide courtesy Dr. Ted Guo, FDA





RIVAROXABAN
PROFILAXIS EN CIRUGIA ORTOPEDICA ELECTIVA
ESTUDIOS FASE III

	Record 1 PTC	Record 2 PTC	Record 3 PTR	Record 4 PTR
Rivaroxaban (mg) (6-8 h post-cirugía)	10	10	10	10
Enoxaparina (mg) (12h antes cirugía)	40	40	40	30 q 12h*
Duración (días)	31-39	Rivaroxaban 31-39 Enoxaparina 10-14	10-14	10-14

** Inicio 12-24h después cirugía*

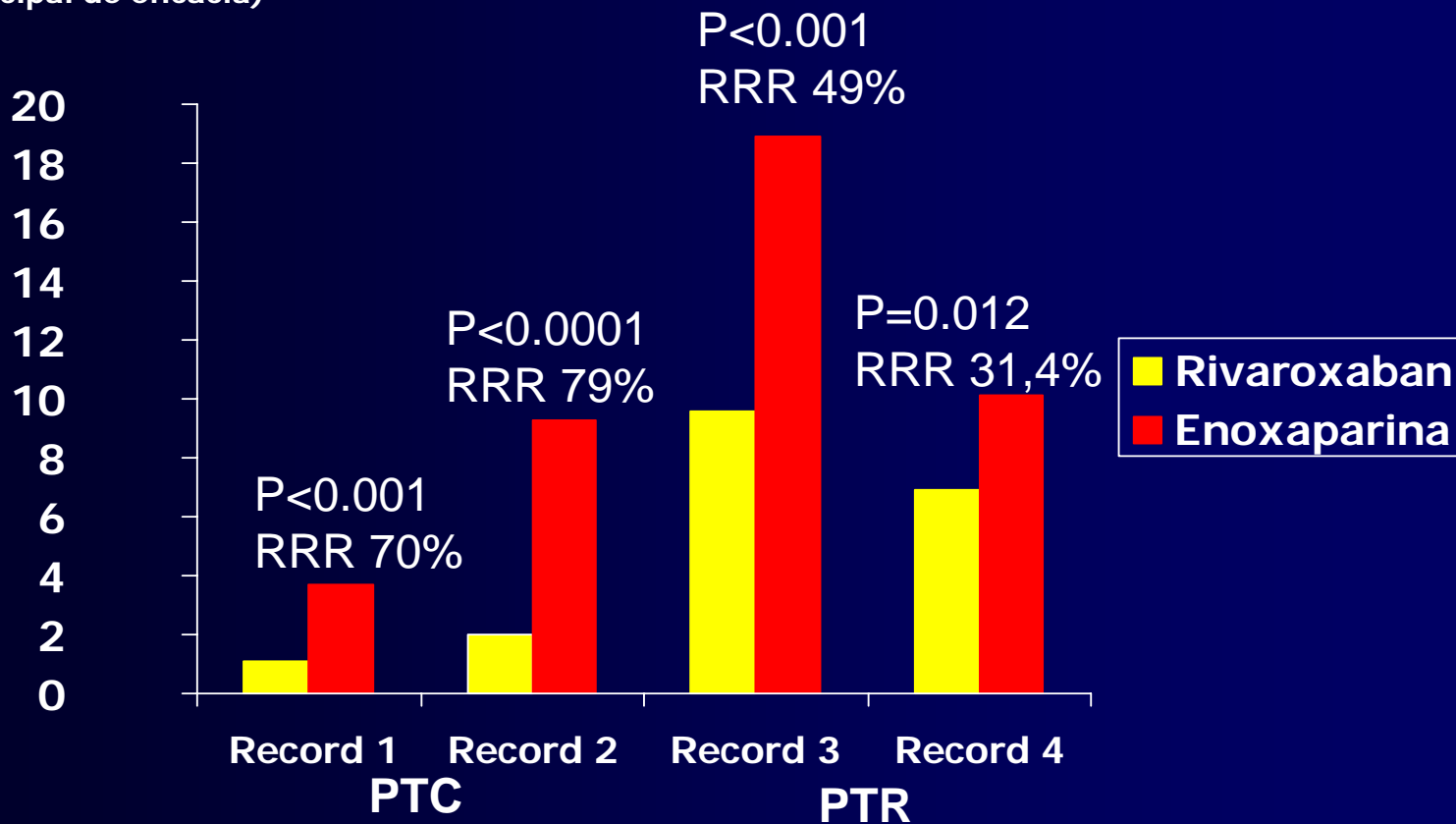
CIRUGIA ORTOPEDICA ELECTIVA

RIVAROXABAN vs ENOXAPARINA

Incidencia

ETV **TOTAL** %

(Criterio principal de eficacia)



Record 1. N Engl J Med 2008;358:2765-75; **Record 2.** Lancet 2008;372:31-9.

Record 3. N Engl J Med 2008;358:2776-86; **Record 4.** ASH Abstracts 2008;112:35

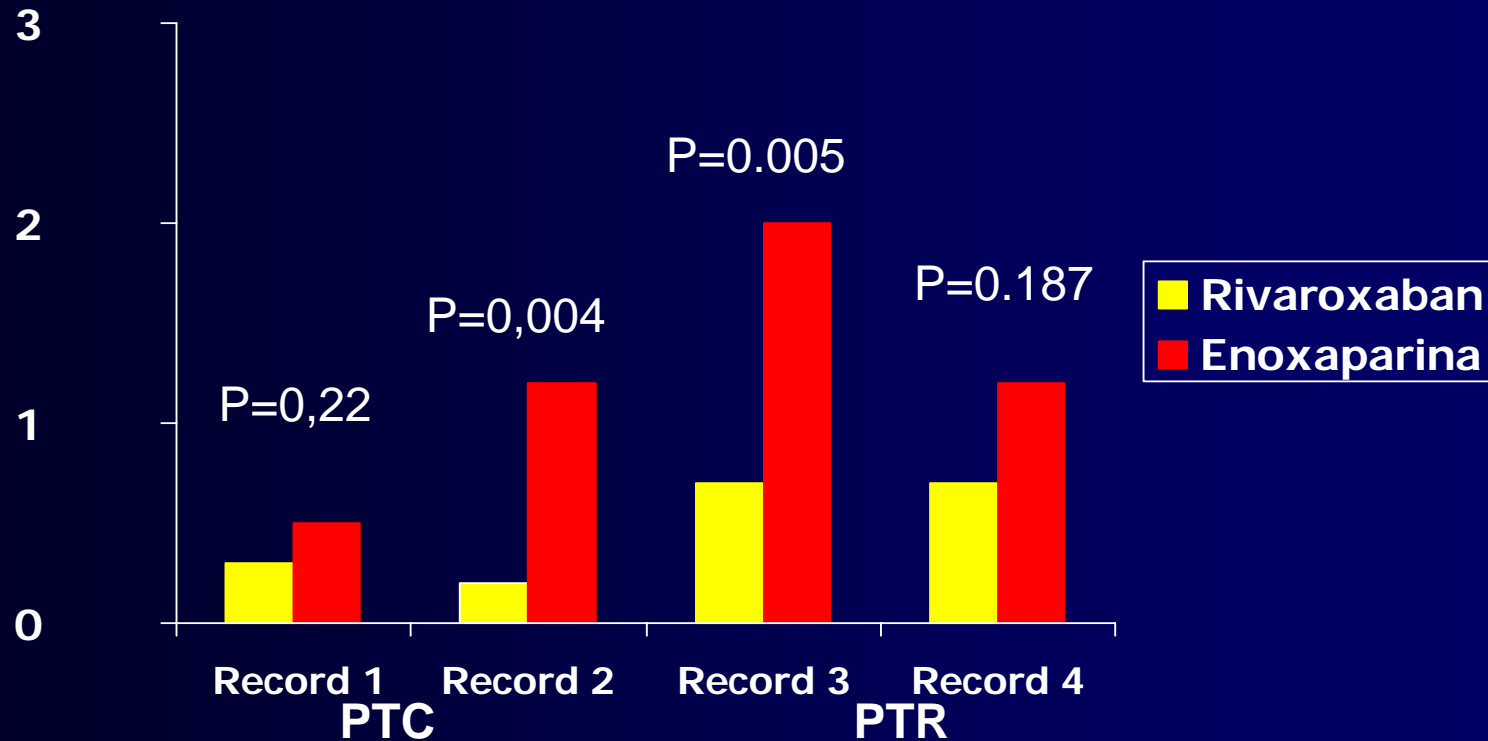
CIRUGIA ORTOPEDICA ELECTIVA

RIVAROXABAN vs ENOXAPARINA

Incidencia

ETV **SINTOMATICA** %

(Criterio secundario de eficacia)



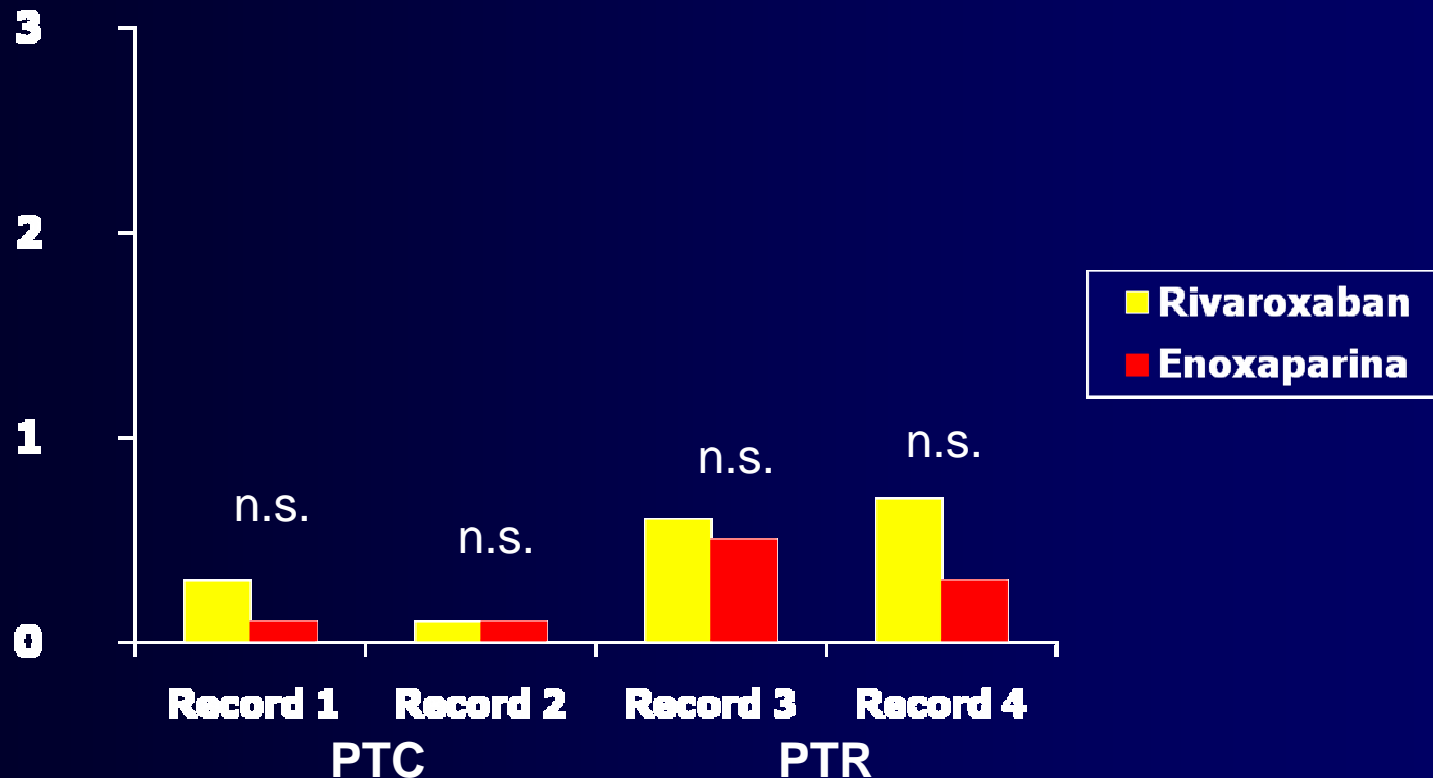
Record 1. N Engl J Med 2008;358:2765-75; **Record 2.** Lancet 2008;372:31-9.

Record 3. N Engl J Med 2008;358:2776-86; **Record 4.** ASH Abstracts 2008;112:35

CIRUGIA ORTOPEDICA ELECTIVA

RIVAROXABAN vs ENOXAPARINA

Incidencia
Hemorragia %
(Mayor)



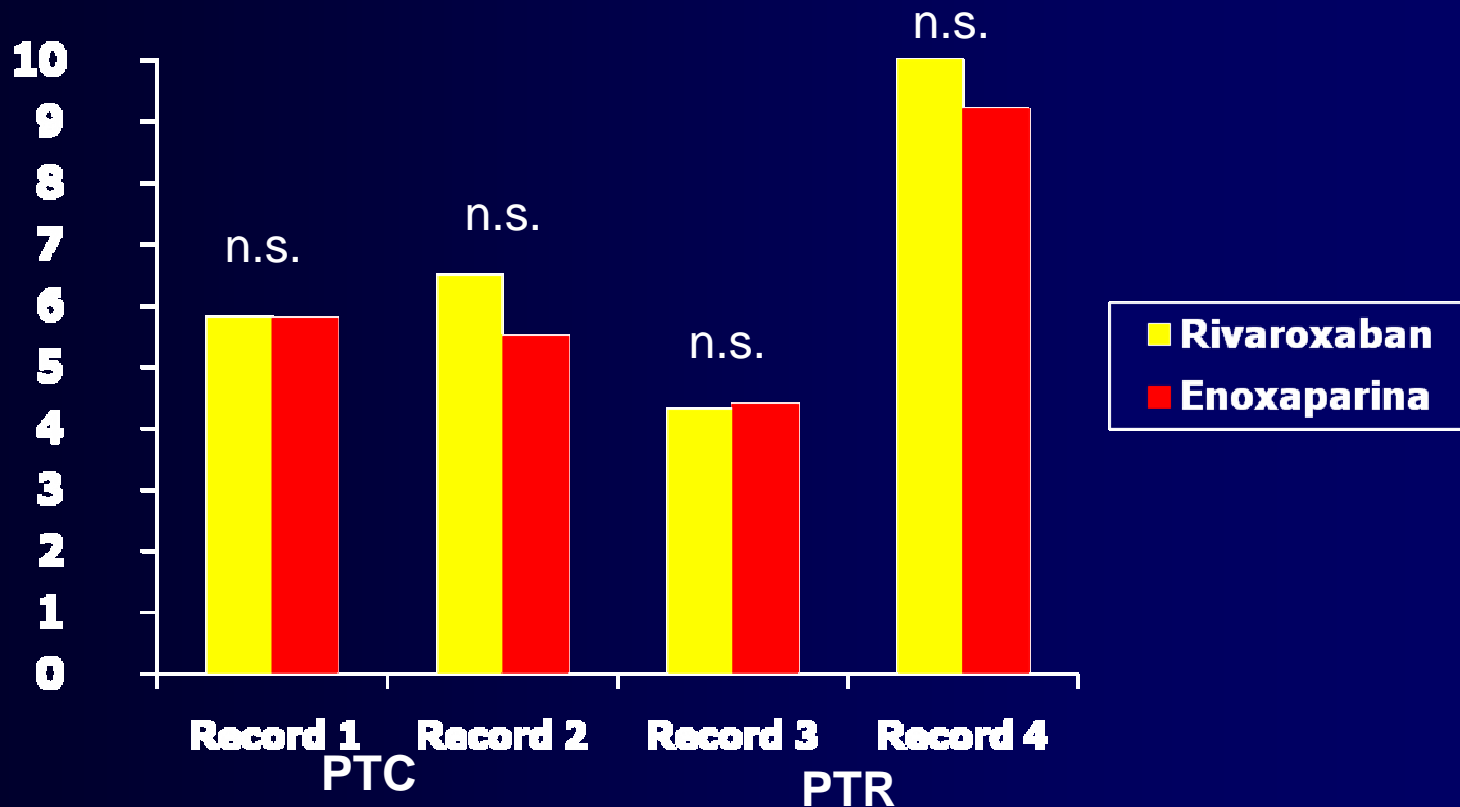
Record 1. N Engl J Med 2008;358:2765-75; *Record 2.* Lancet 2008;372:31-9.

Record 3. N Engl J Med 2008;358:2776-86; *Record 4.* ASH Abstracts 2008;112:35

CIRUGIA ORTOPEDICA ELECTIVA

RIVAROXABAN vs ENOXAPARINA

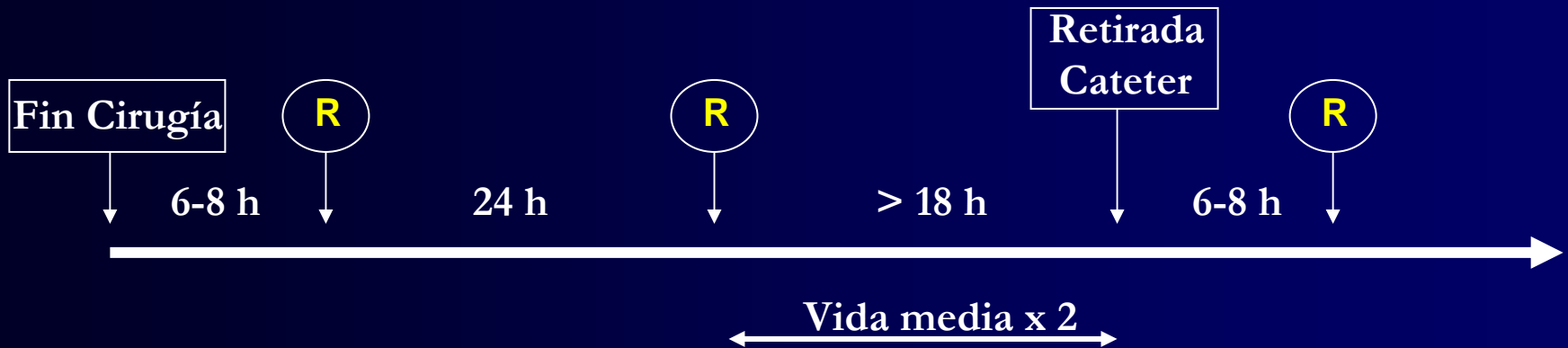
Incidencia
Hemorragia %
(No Mayor)



Record 1. N Engl J Med 2008;358:2765-75; *Record 2.* Lancet 2008;372:31-9.

Record 3. N Engl J Med 2008;358:2776-86; *Record 4.* ASH Abstracts 2008;112:35

TECNICA ANESTESICA Y RIBAROXABAN



R Rivaroxabán 10 mg

XARELTO® (Bayer HealthCare)

Indicación: Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.



Envases de 10 y 30 comp

Disponible: 2009?

PVP ?

CIRUGIA ORTOPEDICA ELECTIVA

RIVAROXABAN vs DABIGATRAN

“Comparación indirecta” (datos no públicos)

Rivaroxabán reduce de forma significativa el RR de ETV total respecto al Dabigatrán

Sin embargo, el RR de hemorragia mayor favorece al Dabigatrán respecto al Rivaroxabán



Rivaroxabán y Dabigatrán tienen un perfil de eficacia similar

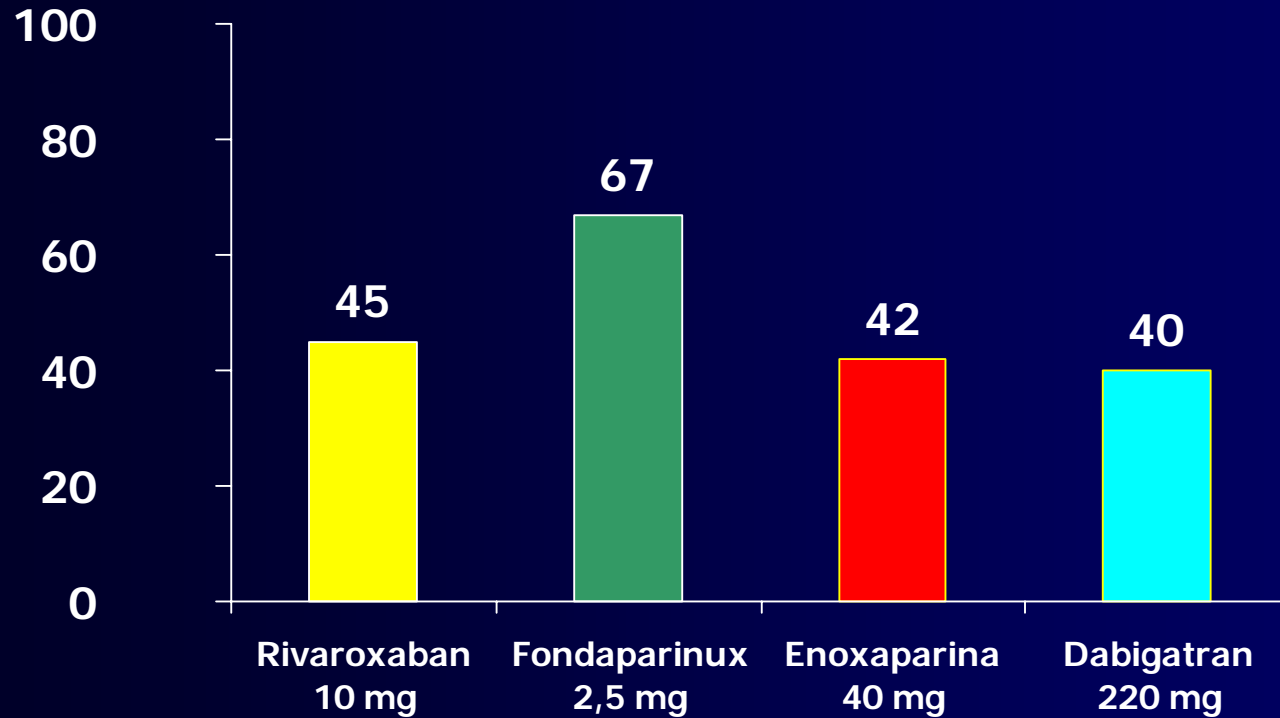
NICE Guidance Febrero 2009

www.nice.org.uk

TROMBOPROFILAXIS

COSTES

Libras (£)
(10 días)



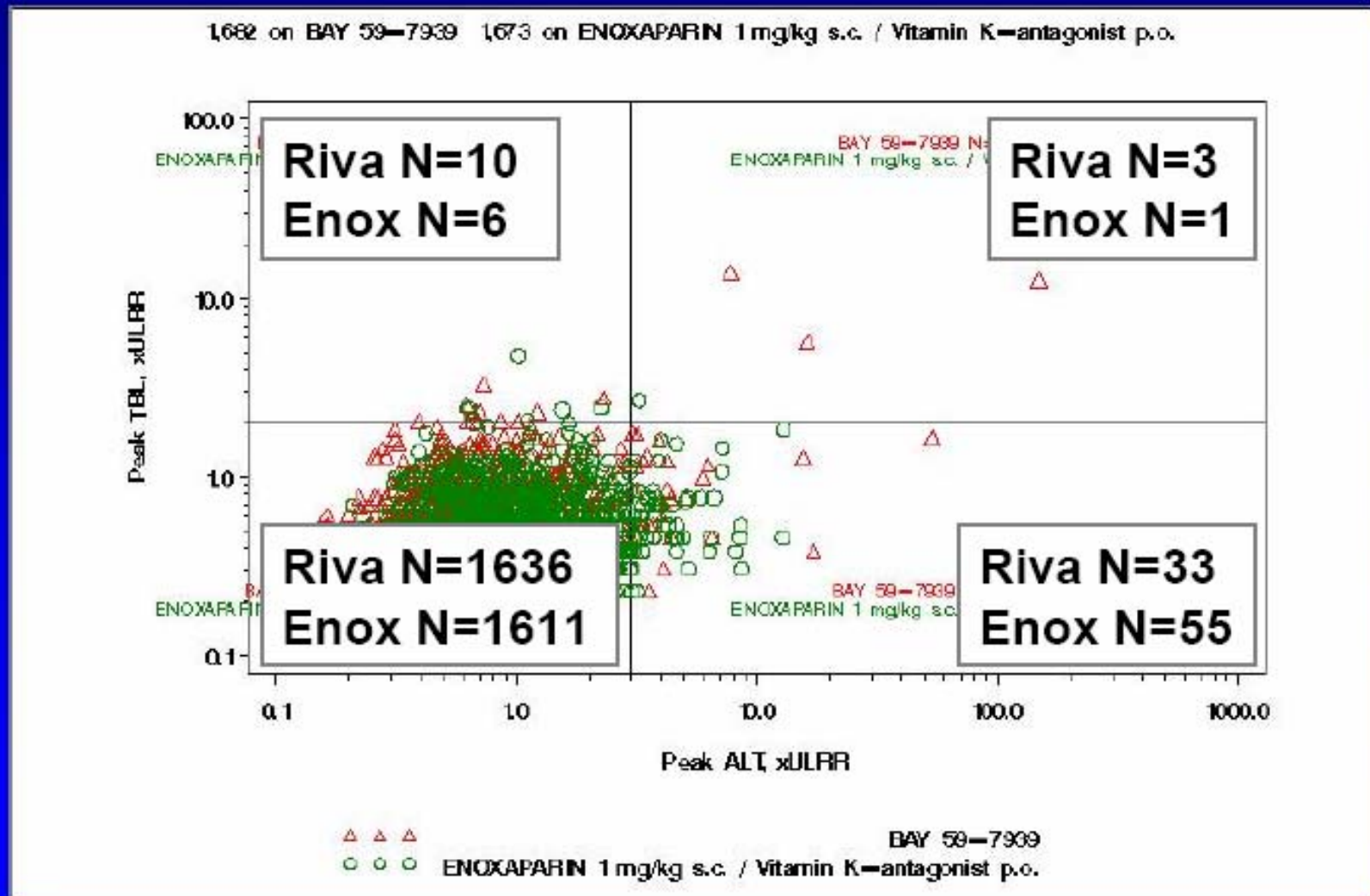
RIBAROXABAN

ESTUDIOS FASE III EN DESARROLLO

Estudio	Indicación	Dosis (mg)	Control	Finalización
Record 1,2,3,4	Cirugía ortopédica	10	Enoxaparina	Finalizado
Magellan	Pacientes médicos	10	Enoxaparina	2011
Rocket AF	Prevención AVC en FA	20	AVK	2010
Einstein (DVT/PE)	Tratamiento ETV	20*	Enox/AVK	2010
Einstein Extension	Tratamiento ext. ETV	20	placebo	Fin reclutamiento
Atlas 2 TIMI 51	Prevención secundaria en SCA	2,5/5 cada 12h	placebo	2012

* 15 mg cada 12h las primeras 3 semanas

Clinical Lab Data from Long-Term Open Label Study EINSTEIN DVT/PE (11702)



Slide courtesy Dr. Ted Guo, FDA

Conclusiones

- ▶ **Rivaroxabán** es un nuevo anticoagulante oral que inhibe de forma directa el factor Xa y no precisa monitorización biológica rutinaria.
- ▶ **Rivaroxabán** es más eficaz que la enoxaparina en reducir la incidencia de ETV total y de mortalidad de cualquier causa en cirugía ortopédica electiva. La incidencia de hemorragia es discretamente superior con **Rivaroxabán** que con enoxaparina, pero las diferencias no son significativas.
- ▶ **Rivaroxabán** ha sido aprobado en España para su utilización en la trombopprofilaxis de la cirugía ortopédica electiva (prótesis cadera y prótesis rodilla) y su utilización es recomendable con un elevado nivel de evidencia científica.
- ▶ Los ensayos clínicos que están desarrollándose permitirán establecer la posible utilización de **Rivaroxabán** en otras indicaciones terapéuticas.



Norman Rockwell

"Before the shot"