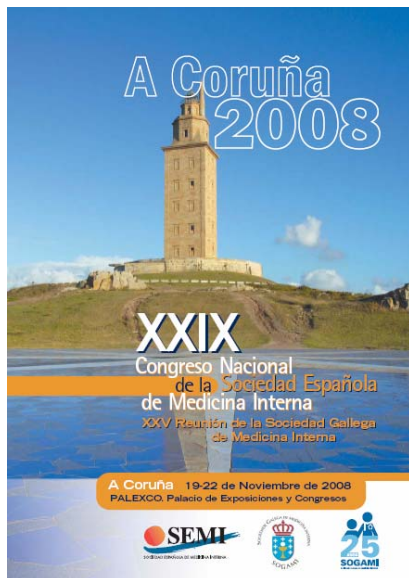




Rivaroxabán

Francisco S. Lozano Sánchez

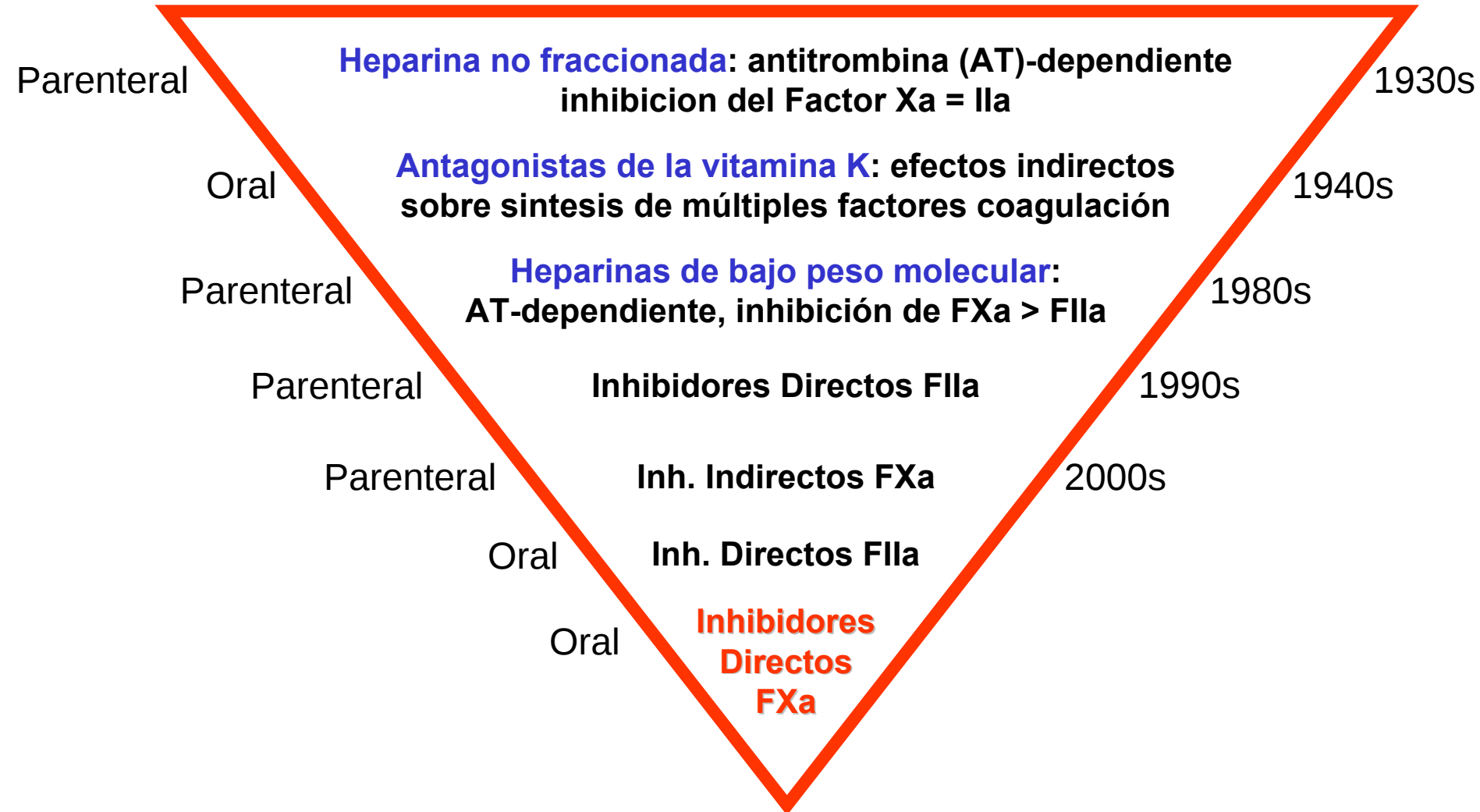


Sacyl



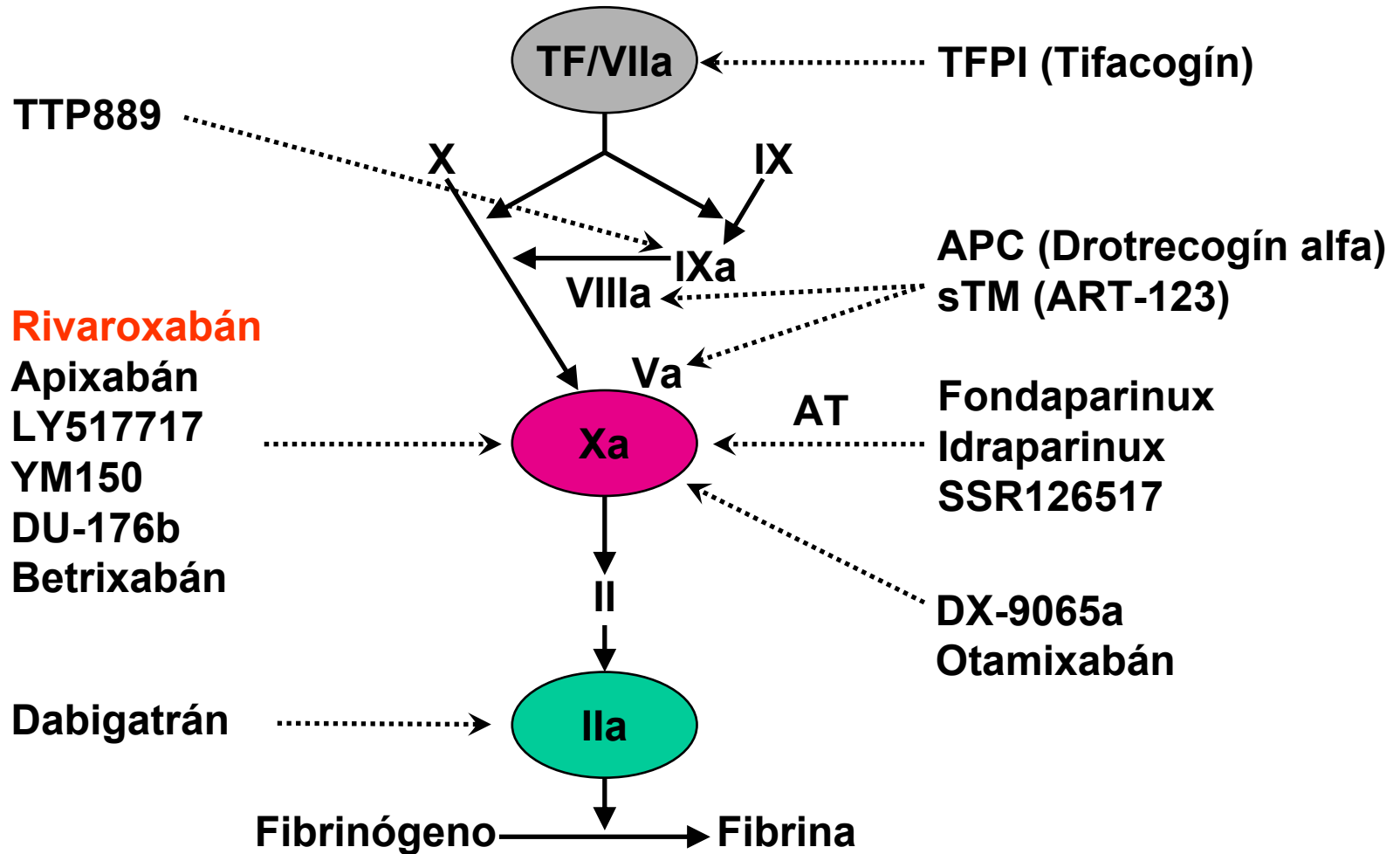
VNiVERSiDAD
DSALAMANCA

Historia del tratamiento anticoagulante



ORAL

PARENTERAL

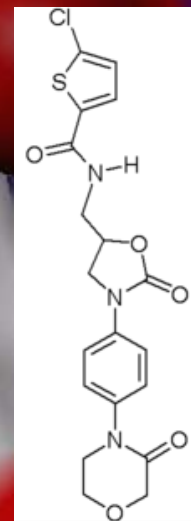




Aspectos básicos

RIVAROXABAN

Xarelto®



5-cloro-N-[[2-oxo-3-[4 - (3-oxomorpholin-4-il) fenil] -1,3-oxazolidin-5-il] metil] tiofeno-2-carboxamida

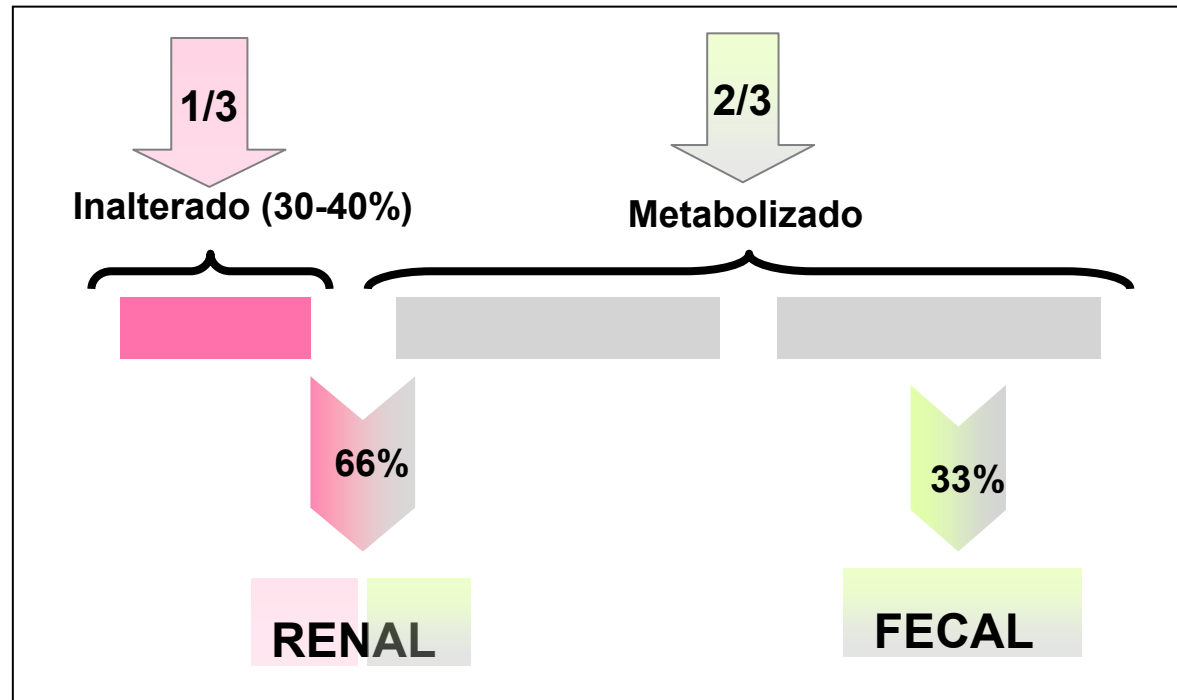
$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

Rivaroxabán: ACO inhibidor directo del FXa

- ▶ Monodosis
- ▶ Farmacocinética y farmacodinámica predecible
- ▶ Activo por vía oral
- ▶ Rápido comienzo de acción
- ▶ Dosis fija
- ▶ Bajo potencial de interacción con drogas y alimentos
- ▶ No precisa controles de coagulación

Rivaroxabán: ACO inhibidor directo del FXa

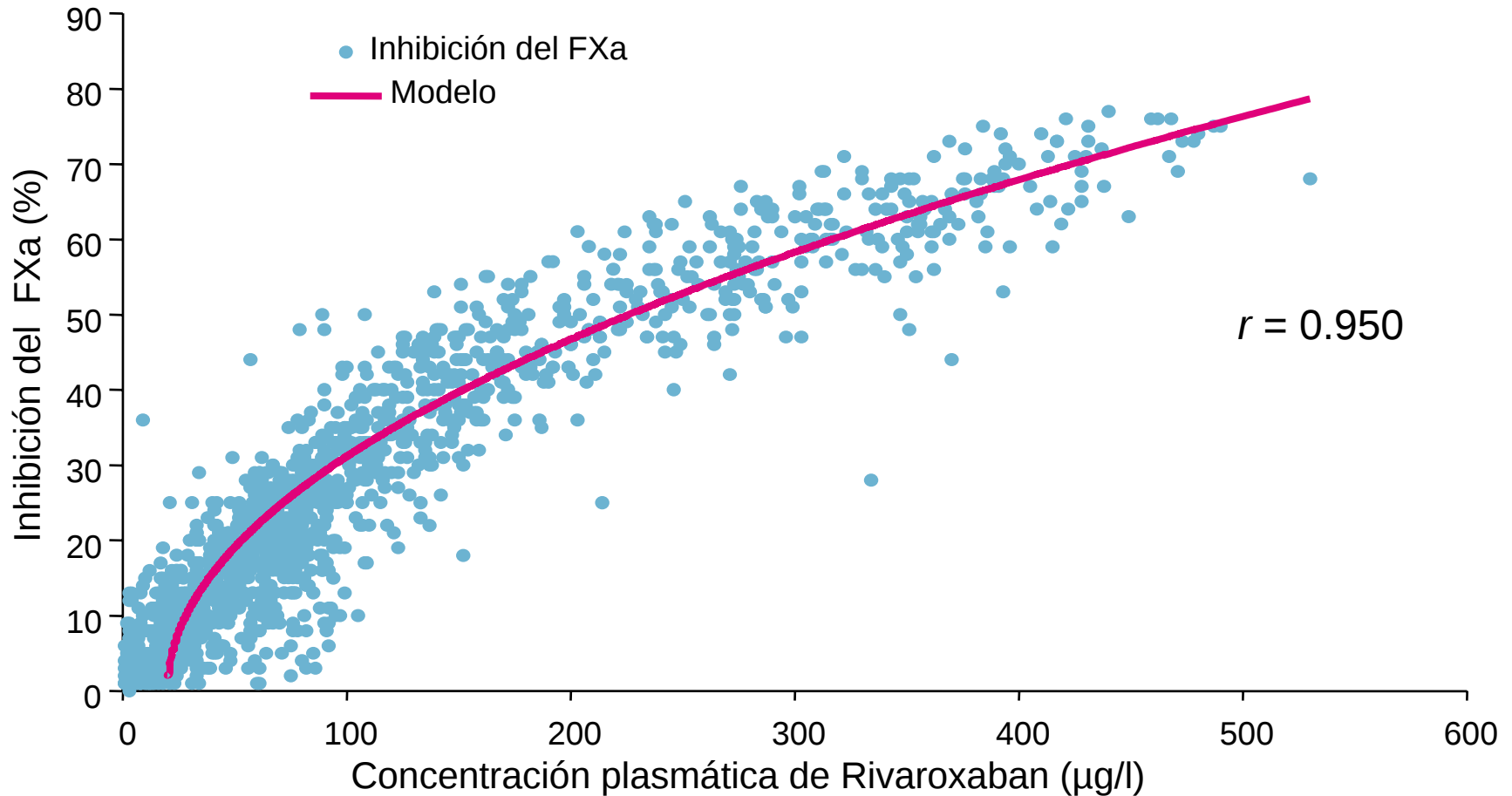
- Biodisponibilidad: 80-100%
- Alta unión a proteínas: 92-95%
- Eliminación dual: renal (2/3) y fecal (1/3)



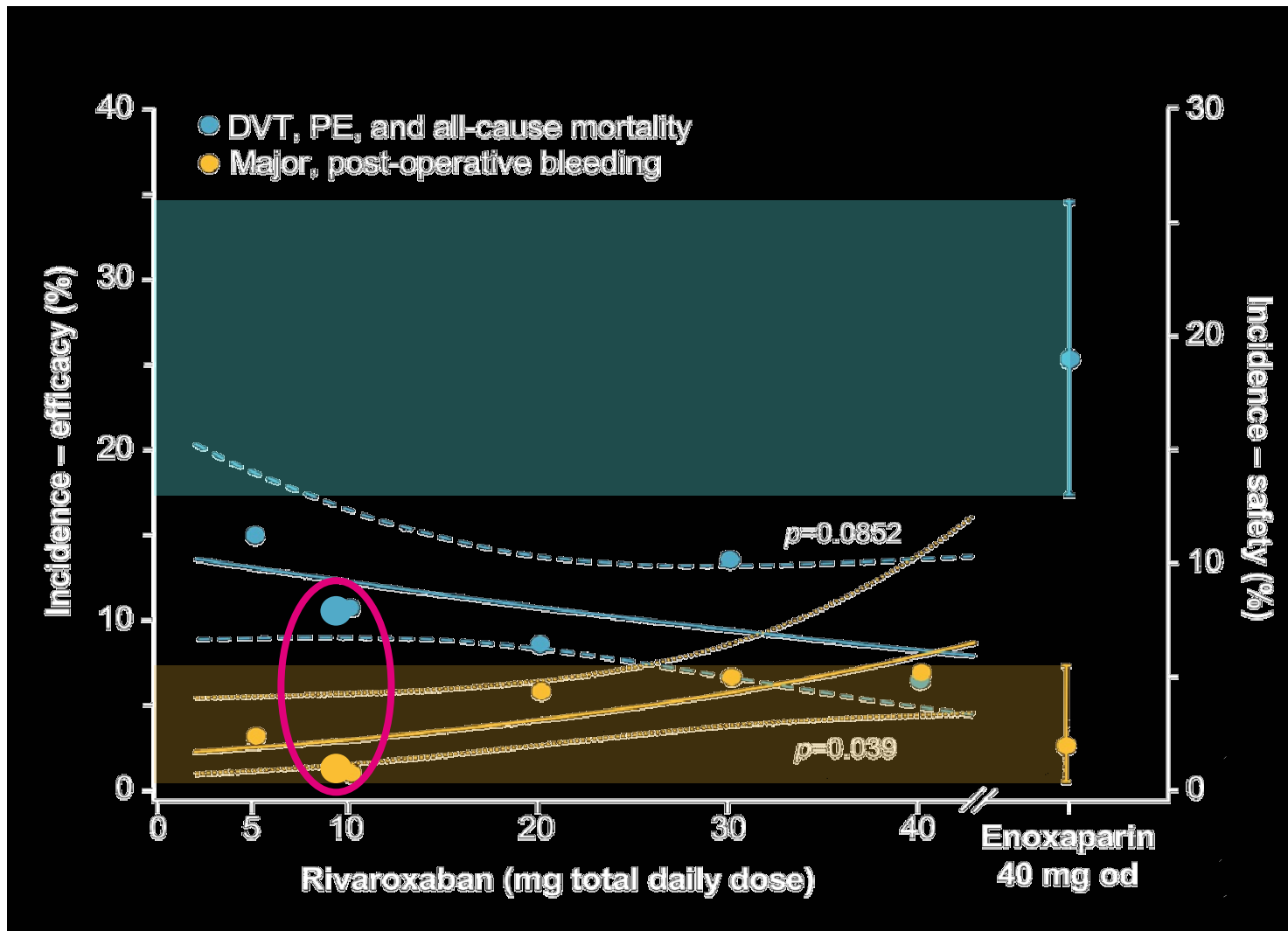
Seguridad en la insuficiencia renal y hepática

Fármaco	Fondaparinux	Enoxaparina	Dabigatrán	Rivaroxabán
IRC Grave	No si <20	20mg/d	NO	No si <15
IRC moderada	1.5mg	No ajuste dosis 40mg/d	150mg (2 cap 75mg)	No ajuste dosis 10mg
IRC leve				
I. Hepática			NO >2LSN	Si coagulopatía
I. Hepática leve/ mode			>2LSN	

La inhibición del FXa se correlaciona con la concentración plasmática



Dosis óptima de rivaroxabán



Interacción

con Rivaroxabán

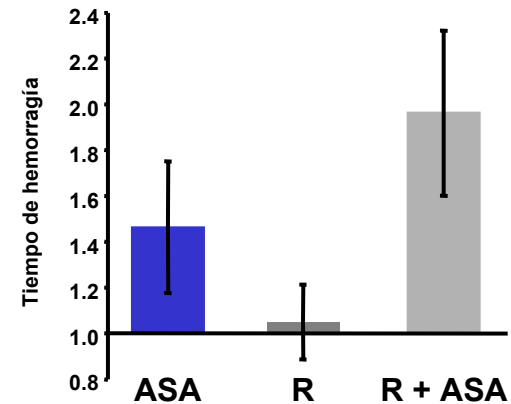
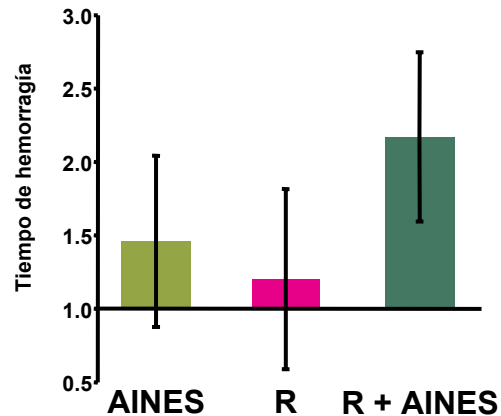
ASA • Es posible

AINES • Es posible

HBPM • Puede contemplarse (a dosis profilácticas)

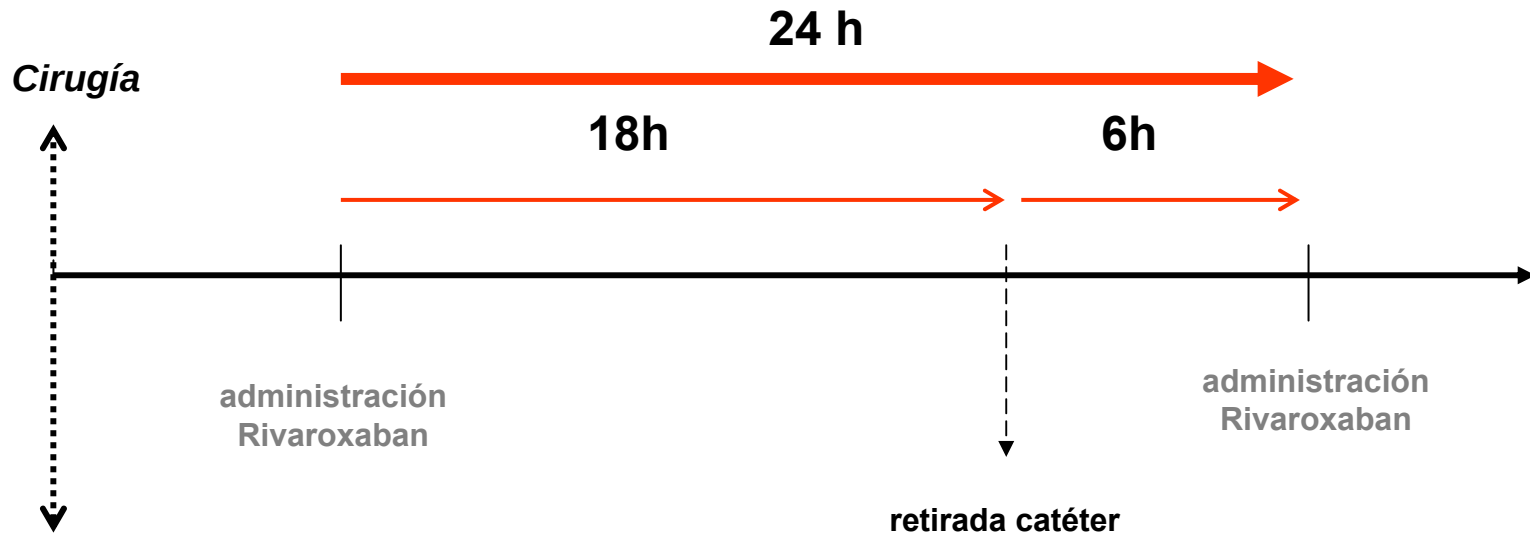
Digoxina • No se observaron interacciones

Clopidogrel • Es posible



Anestesia neuroaxial y Rivaroxaban

- Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de rivaroxaban. La siguiente dosis de rivaroxaban debe administrarse en un plazo no inferior a seis horas después de la retirada del catéter.





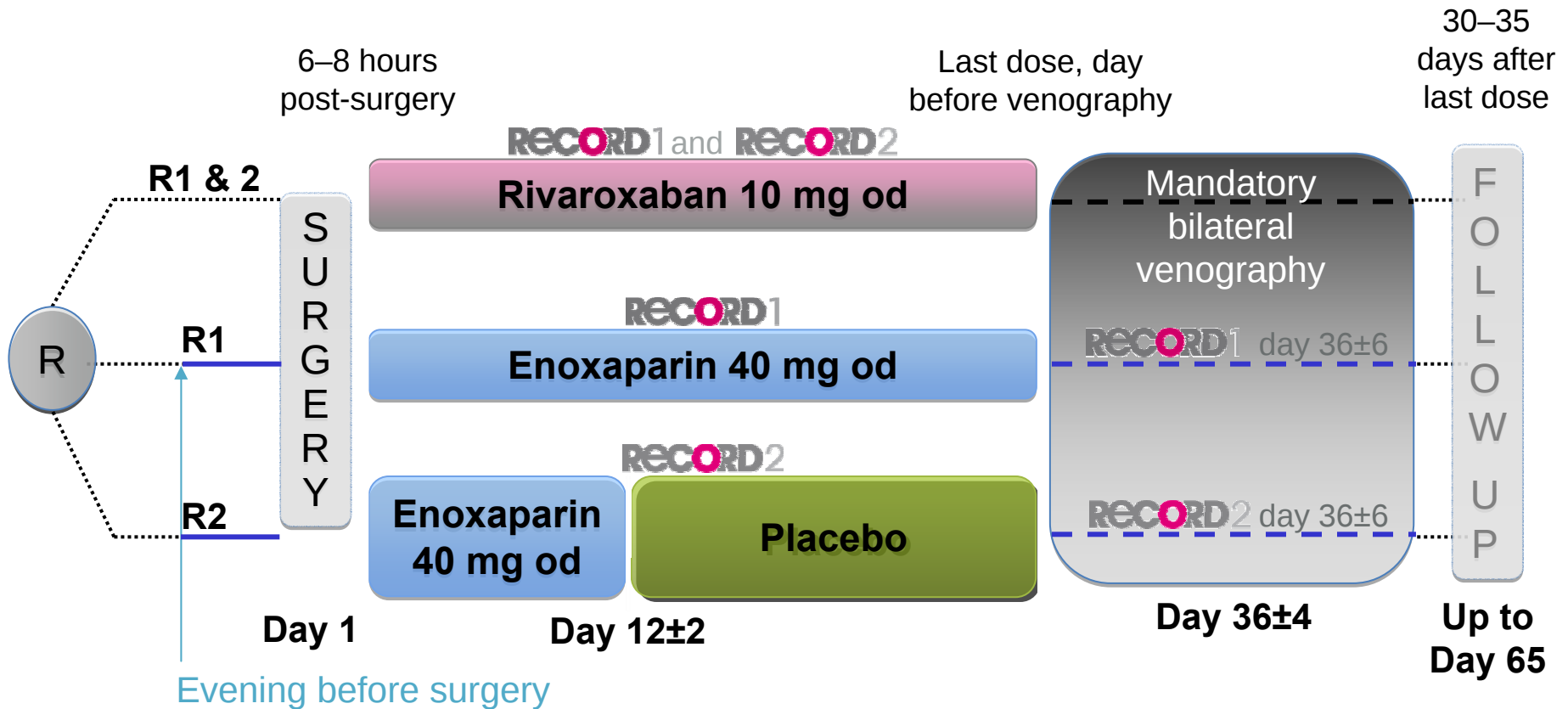
Investigación clínica (Ensayos)

Ensayos RECORD: fase III completada

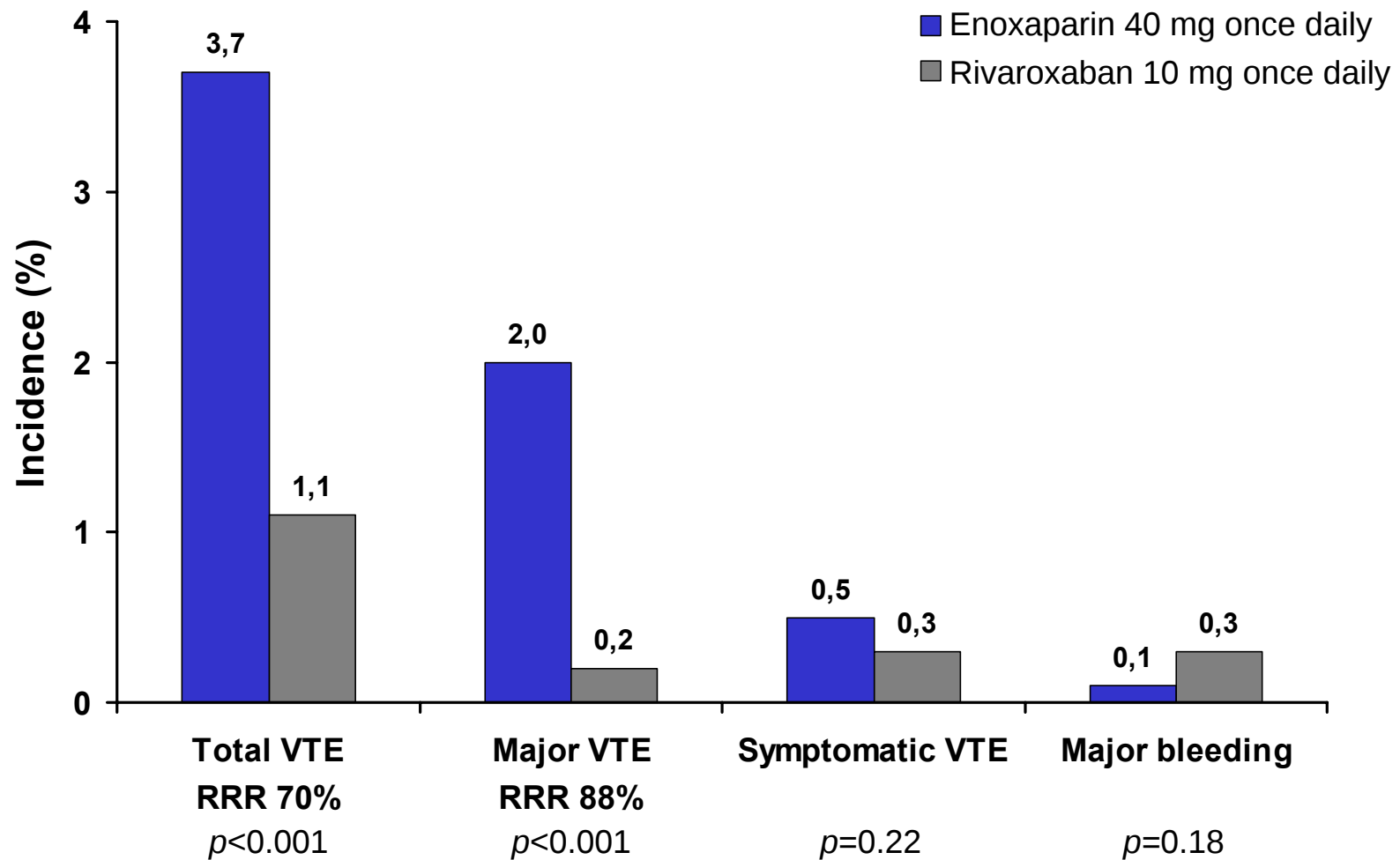
(Rivaroxabán vs. enoxaparina en más de 12.500 pacientes)

Estudio	Tipo cirugía	Duración Rivaroxabán	Duración Enoxaparina
RECORD1	Cadera	5 s	5 s
RECORD2	Cadera	5 s	10–14 d + placebo
RECORD3	Rodilla	10–14 d	10–14 d
RECORD4	Rodilla	10–14 d	10–14 d

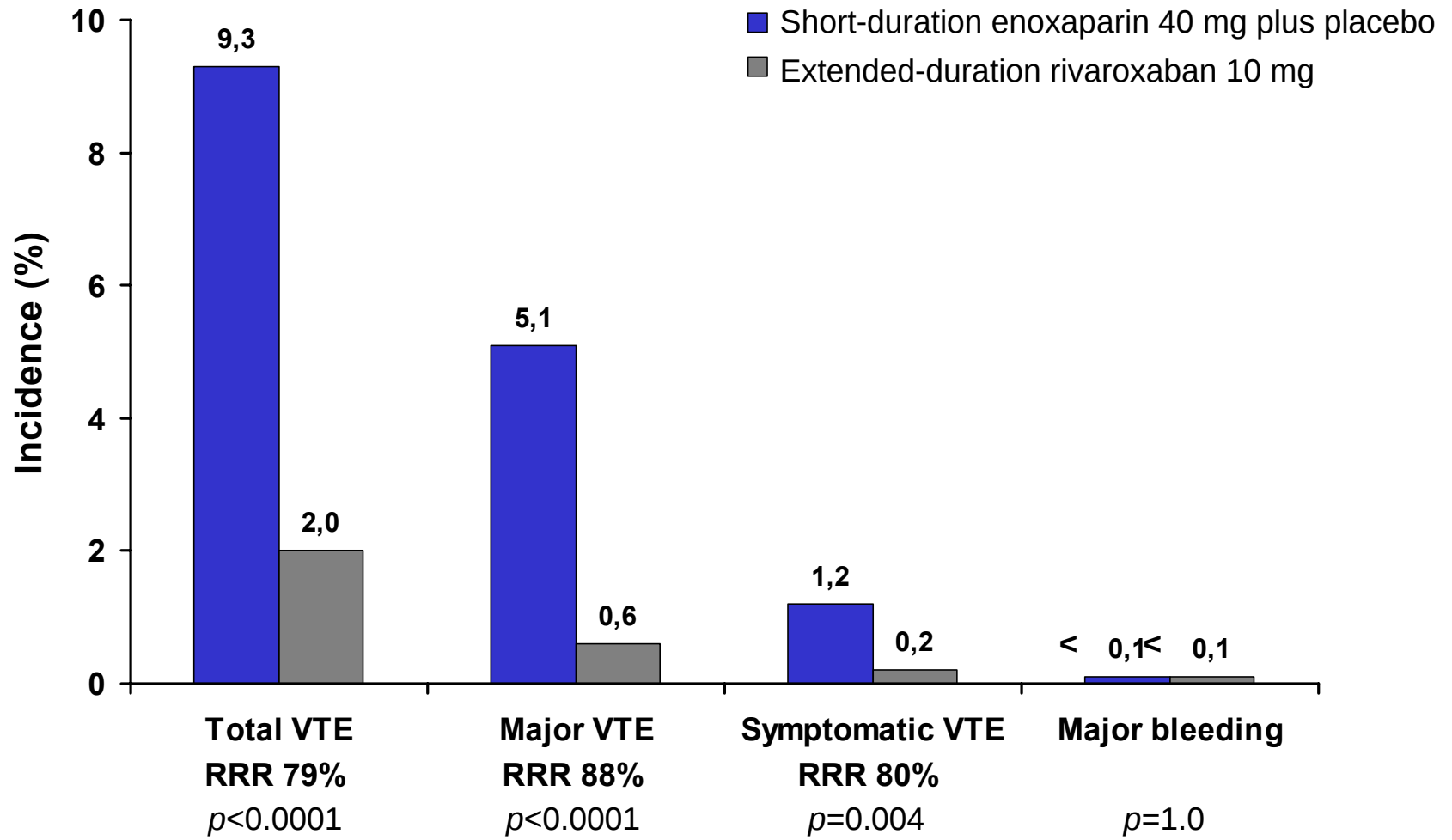
RECORD 1 y 2



RECORD 1

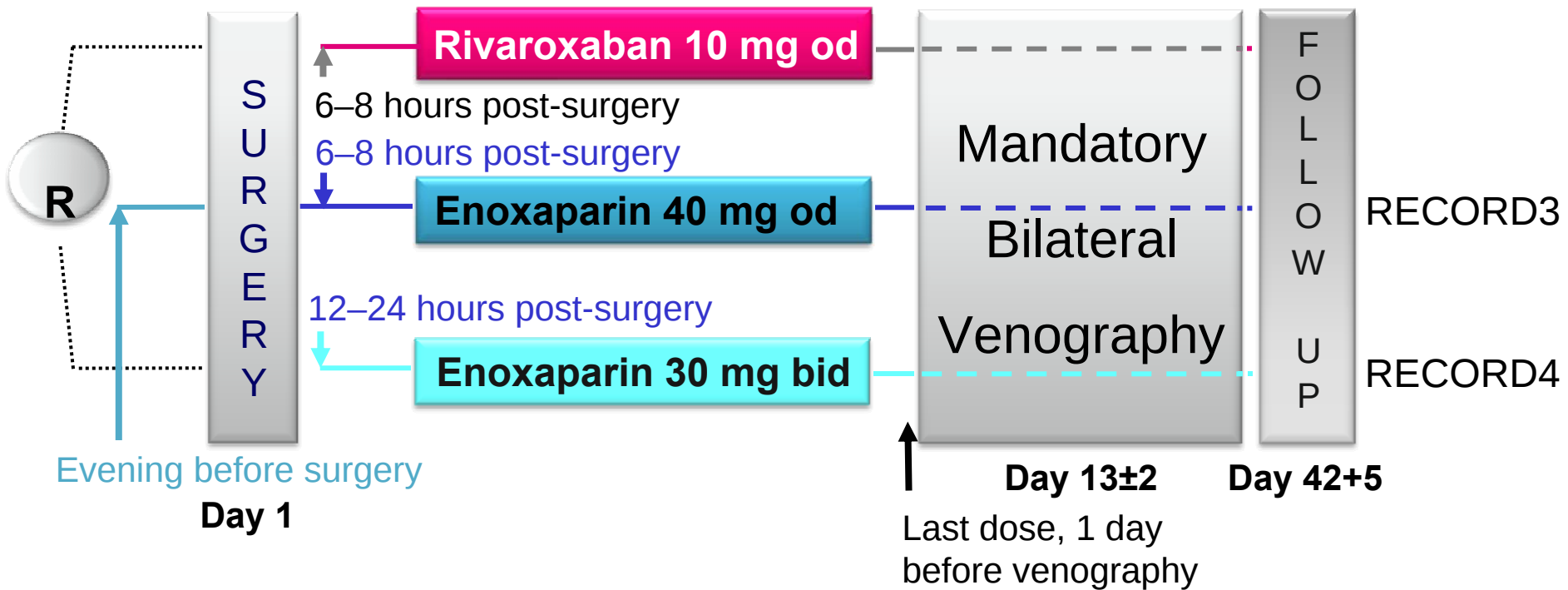


RECORD2



RECORD 3 y 4

Double blind

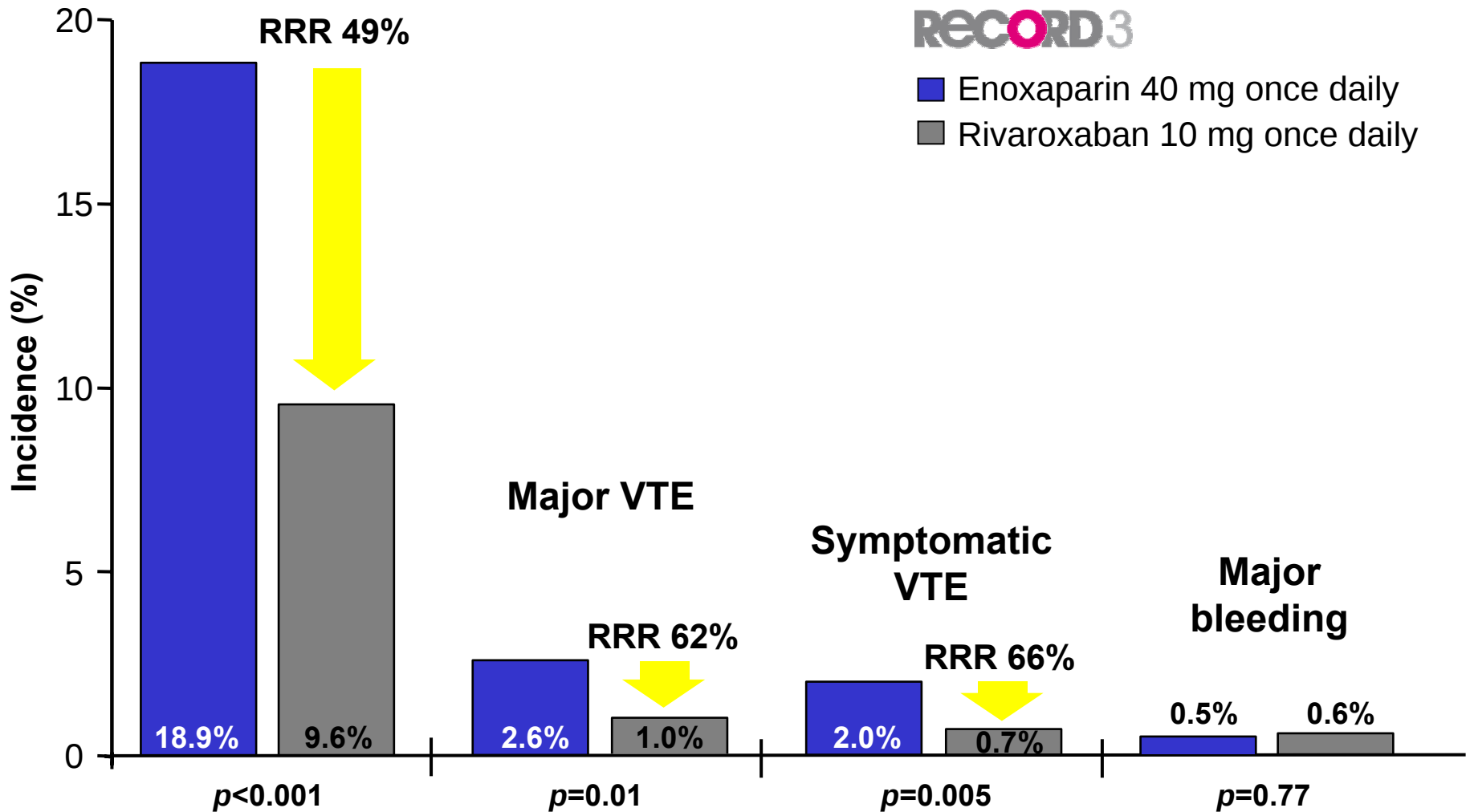


Total VTE

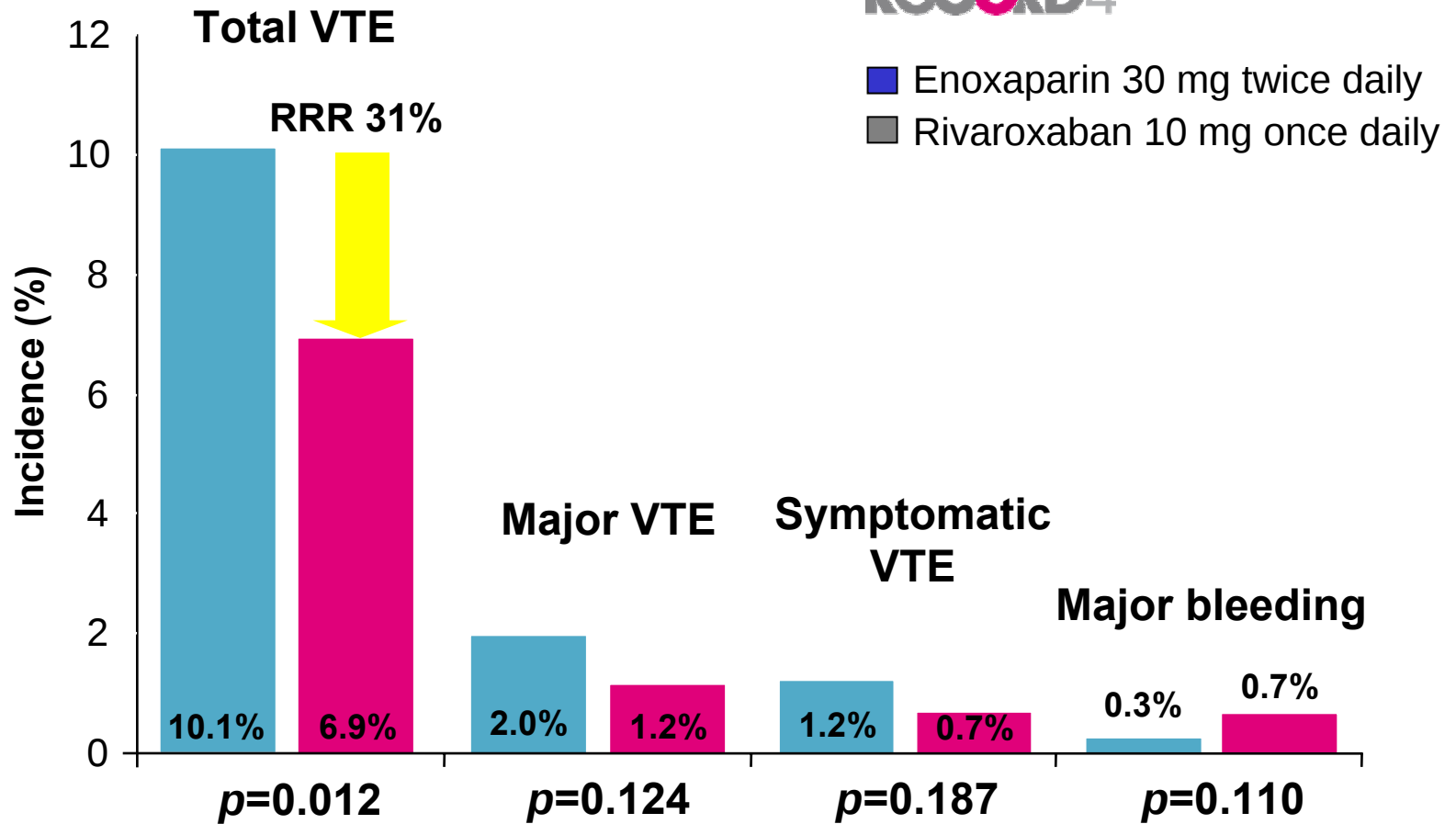
RRR 49%

RECORD3

- Enoxaparin 40 mg once daily
- Rivaroxaban 10 mg once daily



RECORD4



Seguridad: hemorragias

	Enoxaparina		Rivaroxabán	
	40 mg /d		10 mg / d	
	(n=2224)		(n=2209)	
Hemorragia	131	5.9%	133	6.0%
Mayor*	2	0.1%	6	0.3%
No mayores*	129	5.8%	128	5.8%
Clínicamente relevante	54	2.4%	65	2.9%
– Herida operatoria	38	1.7%	34	1.5%

Seguridad: hemorragias

	Enoxaparina 40 mg /d (n=1239)	Rivaroxaban 10 mg / d (n=1220)
Hemorragia	60 4.8%	60 4.9%
Mayores*	6 0.5%	7 0.6%
. Fatal	0	0
No mayores	54 4.4%	53 4.3%
Clínicamente relevantes	28 2.3%	33 2.7%
– Herida operatoria	24 1.9%	25 2.0%

	Fase II	Fase III
Prevención ETV después de cirugía ortopédica	• ODIXa-HIP1 • ODIXa-HIP2 • ODIXa-KNEE • ODIXa-OD-HIP	RECORD • RECORD1 • RECORD2 • RECORD3 • RECORD4
Prevención ETV en pacientes médicos hospitalizados		MAGELLAN 
Tratamiento ETV	• ODIXa-DVT • EINSTEIN-DVT	eINSTEIN  • EINSTEIN-DVT • EINSTEIN-PE • EINSTEIN-EXT
Prevención ictus en fibrilación auricular		ROCKET AF  Japanese phase III study
Prevención secundaria de síndrome coronario agudo	ATLAS  ACS TIMI 46	

RECORD

12.500

MAGELLAN

4.200

EINSTEIN

7.500

ROCKET AF

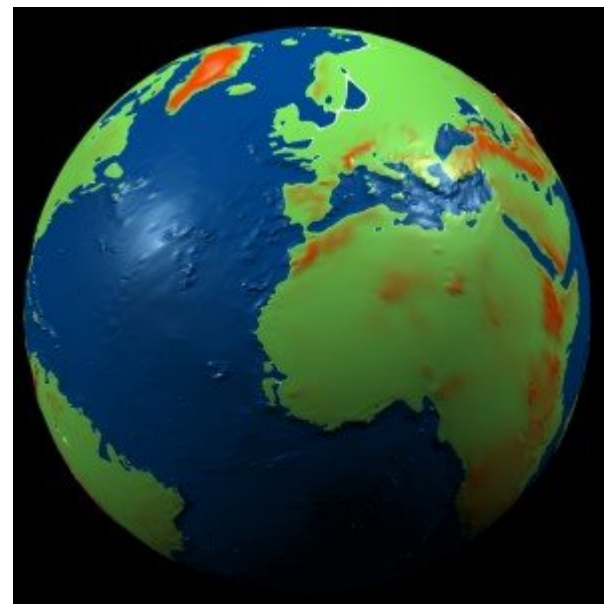
14.000

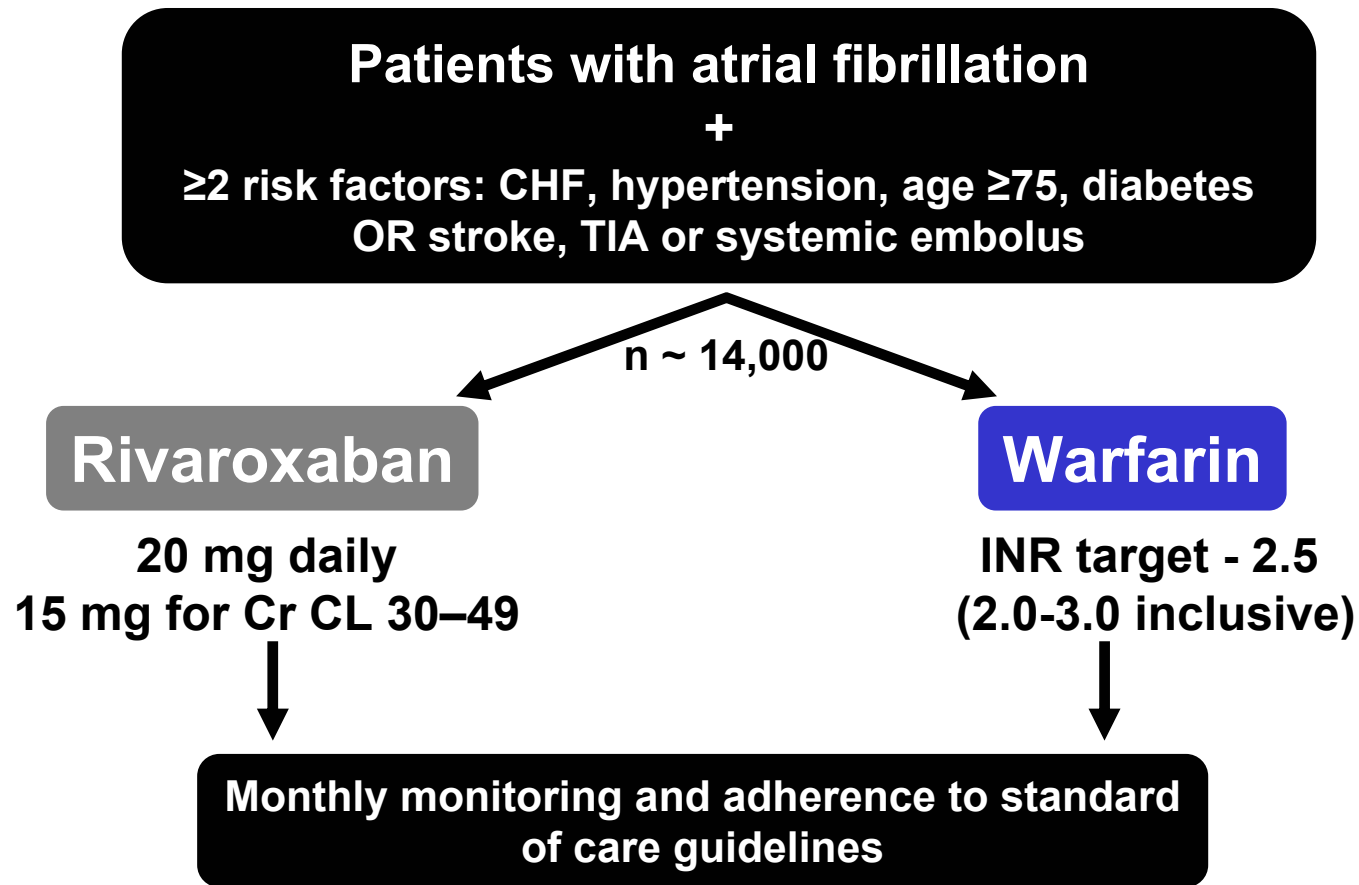
ATLAS
ACS TIMI 46

3.450

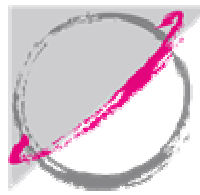
PACIENTES

41.650





Primary endpoint: stroke or non-CNS systemic embolism



**Recent acute coronary syndrome patients
Stabilized 1–7 days post-index event**

Aspirin 75–100 mg

N ~3,500

MD decision to treat with clopidogrel

NO

YES

STRATUM 1

***Dose levels
5, 10 and 20 mg**

STRATUM 2

Placebo

**Rivaroxaban
once daily
3 dose levels***

**Rivaroxaban
twice daily
3 dose levels***

Placebo

**Rivaroxaban
once daily
3 dose levels***

**Rivaroxaban
twice daily
3 dose levels***

Treat for 6 months

**Primary endpoint:
TIMI significant bleeding**



Expectativas

New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism

Peter L. Gross and Jeffrey I. Weitz

Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008;28;380-386

DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.162677

Arteriosclerosis,
Thrombosis, and
Vascular Biology

American Heart
Association®



Learn and Live™

New Antithrombotic Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Jeffrey I. Weitz, Jack Hirsh and Meyer M. Samama

Chest 2008;133;234-256

DOI 10.1378/chest.08-0673



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS



New Anticoagulants — The Path from Discovery to Clinical Practice

Jens Lohrmann, M.D., and Richard C. Becker, M.D.

Table 4—*Direct Factor Xa Inhibitors*

Drug	Route of Administration	Stage of Development as of 2007
DX-9065a	IV	Stopped at phase II
Otamixaban	IV	Phase II
Razaxaban	Oral	Stopped at phase II
Apixaban	Oral	Phase III
Rivaroxaban	Oral	Phase III
LY-517717	Oral	Phase II
YM-150	Oral	Phase II
DU-176b	Oral	Phase II
PRT054021	Oral	Phase II

Programa RECORD

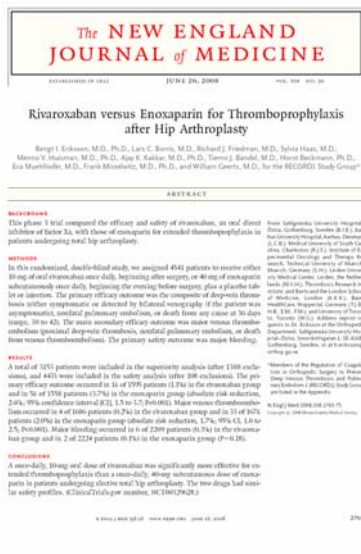
RECORD 1

RECORD 2

RECORD 3

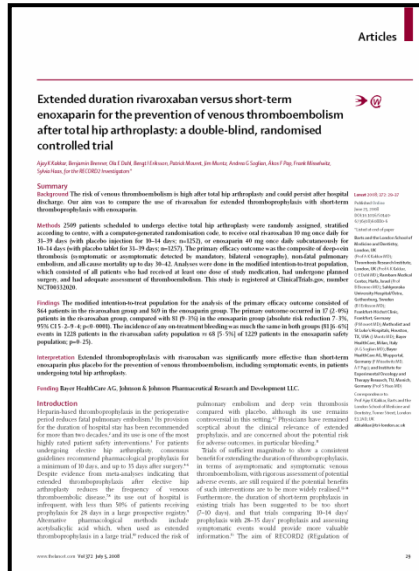


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



Eriksson et al.
N Engl J Med 2008;358:2765–75

THE LANCET



Kakkar et al.
Lancet 2008;372:29–37



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



Lassen et al.
N Engl J Med 2008;358:2776–85

Table 2. Comparison of Properties of Rivaroxaban, Apixaban, and Dabigatran Etexilate

Property	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran Etexilate
Target	Factor Xa	Factor Xa	Thrombin
Route of administration	Oral	Oral	Oral
Prodrug	No	No	Yes
Bioavailability, %	>80	>50	6
Time to peak drug level, h	3	3	2
Half-life, h	9	9–14	14–17
Frequency of administration	Once-daily	Twice-daily	Once or twice-daily
Drug interactions	Potent CYP3A4 and P-glycoprotein inhibitors	Potent CYP3A4 and P-glycoprotein inhibitors	Proton pump inhibitors
Renal excretion, %	66	25	80
Safe in pregnancy	No	No	No
Antidote	No	No	No

Gross & Weitz. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008

TABLE VI.—*Polypharmacology of heparins as compared to synthetic organomimetic anti-Xa and anti-IIa agents.*

Attributes	LMWHs	Anti-IIa	Anti-Xa
Inhibition of thrombin	+	+++	±
Inhibition of Xa	++	±	+++
Inhibition of thrombin generation	+++	+	+++
Release of TFPI	++	—	—
Activation of fibrinolysis	+	±	—
Endothelial effects	++	—	—
Modulation of platelet function	+	+	+
Growth factor modulation	++	—	—

LMWHs: low molecular weight heparins; TFPI: .

Table 2. Calculated costs of venous thromboembolism for year following surgery

		Enoxaparin	Rivaroxaban	Difference
RECORD1	US	\$64.12	\$32.17	\$31.95
	UK	£29.52	£2.71	£26.81
RECORD2	US	\$139.19	\$21.45	\$117.74
	UK	£35.86	£1.81	£34.05
RECORD3	US	\$224.98	\$75.07	\$149.91
	UK	£43.10	£6.34	£36.76

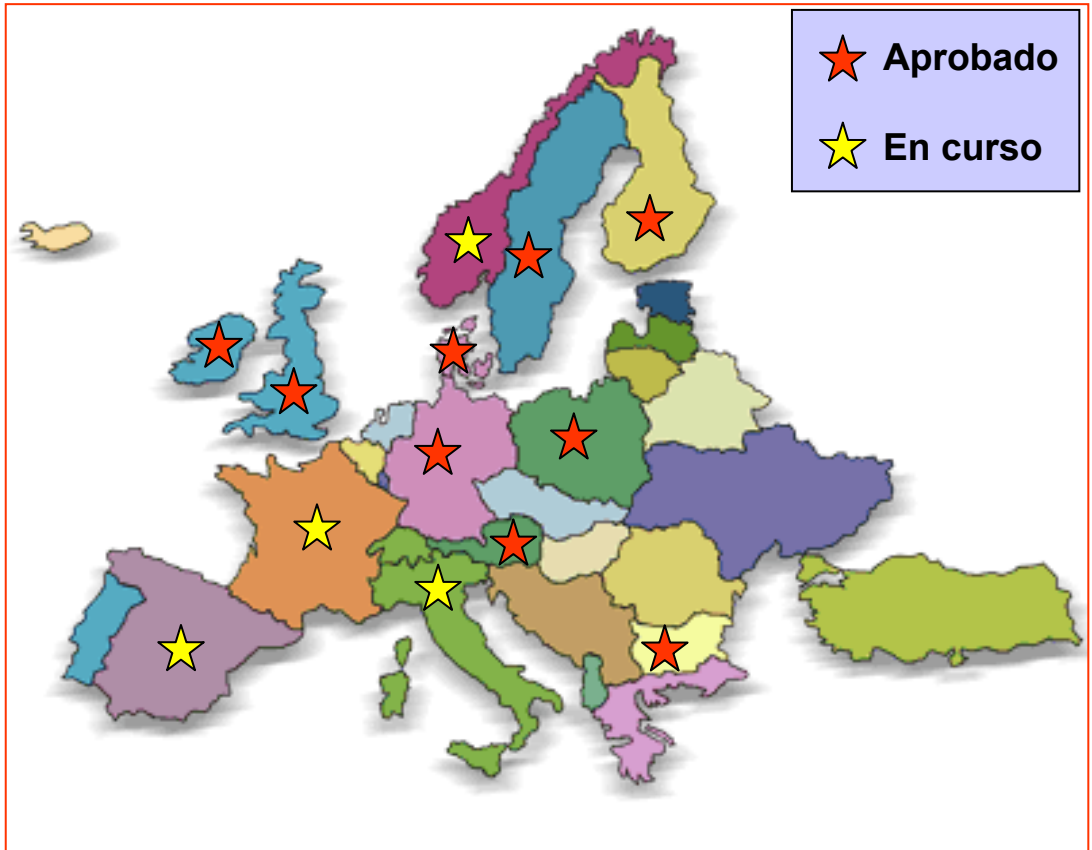
Limitaciones de los antagonistas de la vitamina K

Limitación	Consecuencia
Lento efecto de acción	Solapamiento con heparina
Cinética/dinámica no predecibles: - Variaciones genéticas - Interacciones (fármacos y dieta)	Dosis variables Frecuentes controles (INR)
Estrecho rango terapéutico	Frecuentes controles (INR)
Múltiples controles (INR)	Costes
Teratogenicidad	No en embarazo

El anticoagulante ideal

- Administración oral
- Amplia ventana terapéutica
- Dosis fija
- Bajo riesgo de interacciones
- Efecto rápido
- Predecible farmacocinática y farmacodinámica
- Efecto reversible rápidamente
- No necesita monitorización

Ribaroxaban en el Mundo



Rivaroxabán: impacto clínico

- Variedad de indicaciones = enorme potencial de mercado
 - Profilaxis ETV (superior a HBPM en cirugía ortopédica)
 - Prevención de ACV en pacientes con FA
 - Prevención secundaria de Sind. Coronario Agudo
 - Tratamiento ETV (incluida prevención secundaria)
- Simplifica el tratamiento:
Unidosis, fija, oral y sin controles = mayor cumplimiento
- Optimiza el tratamiento:
No presenta las limitaciones de las AVK
- Ventajas para pacientes y facultativos



Sacyl



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA