



## Rivaroxaban y sus marcas comerciales disponibles en Uruguay

Dres. Javier Jara, Federico Garafoni, Noelia Speranza

### Perfil farmacológico de rivaroxaban

Como es conocido rivaroxaban es un anticoagulante oral directo (ACOD) que actúa sobre el factor Xa de la coagulación, produciendo una disminución de la formación de trombina con la que se genera una supresión de la agregación plaquetaria y de la formación de fibrina.

Fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) en el año 2008 para las siguientes indicaciones: prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina. También en combinación con AAS, está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos <sup>(1)</sup>.

La Food and Drug Administration (FDA) lo aprueba en el año 2011 para las siguientes indicaciones: reducción del riesgo de ataque cerebrovascular (ACV) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular; profilaxis de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla; para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) en adultos <sup>(2)</sup>.

En cuanto a sus características farmacocinéticas, rivaroxabán se absorbe de forma rápida y casi completa por vía oral, alcanzando concentraciones máximas entre las 2-4 horas de la ingesta, con una biodisponibilidad entre 80-100%; en condiciones de ayuno la misma puede disminuir por lo que se recomienda administrar con comidas. La absorción es lineal a dosis habituales (aproximadamente hasta 15 mg). Presenta una gran variabilidad interindividual en la absorción, variando entre 30 y 40% de la biodisponibilidad. Presenta alta unión de proteínas plasmáticas (92-95%), principalmente a la albúmina. La semivida de eliminación es de entre 5 a 9 horas y se metaboliza a nivel hepático por vía del citocromo P450, principalmente CYP3A4 y CYP2J2, se excreta alrededor de 1/3 del fármaco sin cambios en la orina y heces en partes iguales. La concentración plasmática de rivaroxaban cuando se administra concomitantemente a inhibidores potentes del CYP450 o de la glucoproteína p (p-gp) puede aumentar su concentración drásticamente e incrementar el riesgo de sangrado.<sup>(2)(4)</sup> Su perfil farmacocinético no suele presentar alteración significativa tanto en pacientes con insuficiencia renal o hepática leves, pero se observa un incremento del área debajo de la curva (ABC) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) como en aquellos individuos con un clearance de creatinina (ClCr) menor a 80 ml/min. El incremento de la concentración de rivaroxaban se asocia con una mayor tasa de inhibición del factor Xa y una prolongación del tiempo de protrombina (TP). <sup>(2)</sup>



Rivaroxaban modifica de manera dosis-dependiente al factor Xa con estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas, siendo el mejor indicador de la inhibición del mismo el TP, aunque no presenta estandarización de la monitorización de los parámetros de coagulación durante el tratamiento. Se puede monitorizar su efecto según ficha técnica a través de la determinación del Factor anti Xa cuantitativo calibrado. <sup>(2)(5)</sup>

Dentro de sus efectos adversos se destaca por su frecuencia los sangrados, encontrándose contraindicado en aquellos pacientes con hemorragias clínicas significativas, hepatopatía asociada a coagulopatía, embarazo y durante el periodo de lactancia. El uso de rivaroxaban en conjunto con otros anticoagulantes debe de evitarse (excepto en circunstancias específicas), en hepatopatías severas y en pacientes con insuficiencia renal con ClCr menor a 30 ml/min. <sup>(5)</sup>

En cuanto a las interacciones farmacológicas, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los antiagregantes plaquetarios incrementan el riesgo de hemorragia, principalmente a nivel gastrointestinal, cuando son administrados con rivaroxaban.<sup>(6)</sup> Rifampicina o carbamacepina que son inductores fuertes de la CYP3A4 pueden incrementar el metabolismo de rivaroxaban y producir un fallo terapéutico.

## Bioequivalencia e intercambiabilidad

Se entiende por bioequivalencia como la equivalencia farmacocinética entre dos preparados farmacéuticos, es decir, que presenten una velocidad y fracción de absorción lo suficientemente similares como para asegurar que presentaran la misma eficacia y seguridad. La misma debe de ser comprobada a través de estudios de bioequivalencia en los cuales se administran dos preparados (el medicamento de referencia y el genérico) de forma aleatoria y cruzada a un grupo de sujetos comparándose el AUC, la concentración máxima (C<sub>max</sub>) y el tiempo que logra en alcanzarla (T<sub>max</sub>). De este modo el nuevo preparado presentará bioequivalencia cuando sus valores difieran  $\pm 20\%$  y el intervalos de confianza al 90% comprendido entre 0,8 y 1,25 del preparado de referencia.<sup>(7)(8)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los equivalentes farmacéuticos que son equivalentes terapéuticos, son intercambiables. La equivalencia terapéutica es demostrada a través de la realización de estudios apropiados de bioequivalencia tales como los farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos o *in vitro*.

El tipo de estudio requerido para demostrar la intercambiabilidad farmacéutica está supeditado al riesgo sanitario y la clasificación biofarmacéutica del principio activo. Es en función de estos que se dispone de una normativa nacional, decreto N° 12/007 del MSP, donde se detallan dichos requisitos: riesgo sanitario y clasificación biofarmacéutica (BCS).



## Clasificación del Riesgo Sanitario

- A. Riesgo sanitario alto: probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
- B. Riesgo sanitario intermedio: probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
- C. Riesgo sanitario bajo: probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Clasificación biofarmacéutica: en base a la solubilidad en agua y la permeabilidad intestinal.

**Clase I:** alta solubilidad, alta permeabilidad.

**Clase II:** baja solubilidad, alta permeabilidad.

**Clase III:** alta solubilidad, baja permeabilidad.

**Clase IV:** baja solubilidad, baja permeabilidad.

En función del riesgo sanitario y la clasificación biofarmacéutica se establecen una serie de condiciones donde la intercambiabilidad requiere de estudios que aprueben la misma, como se observa en la Tabla 1. <sup>(9)</sup>

**Tabla 1.** Requisitos para demostración de la intercambiabilidad según riesgo sanitario y BCS.

<b>Riesgo sanitario alto (A)</b>	Demostración de intercambiabilidad <i>IN-VIVO</i> , independientemente de la clasificación biofarmacéutica del fármaco.
<b>Riesgo sanitario intermedio (B)</b>	a) <b>Clase II y IV:</b> demostración de intercambiabilidad <i>IN-VIVO</i> . b) <b>Clase III:</b> demostración de intercambiabilidad <i>IN-VIVO</i> , pudiendo existir bioexenciones debidamente justificadas. c) <b>Clase I:</b> demostración de intercambiabilidad <i>IN-VITRO</i> . En caso de no poder demostrarse <i>IN-VITRO</i> , deberá realizarse el estudio <i>IN-VIVO</i> .
<b>Riesgo sanitario bajo (C)</b>	No será necesaria la demostración de intercambiabilidad independientemente de la clasificación biofarmacéutica del fármaco.



Los fármacos que no requieren estudios para demostrar intercambiabilidad son aquellos que pertenecen a la clasificación C (riesgo sanitario bajo) independientemente de la clasificación biofarmacéutica (bioexención). Dicha situación queda contemplada en el artículo 11 como "la autorización de comercialización que se concede a un medicamento mediante la demostración *in vitro* de su equivalencia biofarmacéutica con las referencias establecidas."

El Anexo III del mismo decreto que es actualizado a través del decreto N° 87/016 del año 2016 realiza un listado de los fármacos que son considerados como prioritarios para ser evaluados (Tabla 2) <sup>(10)</sup>

**Tabla 2.** *Fármacos prioritarios a ser evaluados en nuestra reglamentación.*

Tipo de estudio a realizar	Fármacos
<i>In-vivo - In-vitro</i>	Ácido valproico y sus sales, carbamazepina, ciclosporina, fenitoína, oxcarbazepina, amprenavir, efavirenz, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, nevirapina, saquinavir, ácido micofenólico, azatioprina, everolimus, micofenolato de mofetilo, sirolimus, tacrolimus, atazanavir, darunavir, dolutegravir, etravirina, fosamprenavir, maraviroc, raltegravir, rilpivirina, tenofovir.
<i>In-vitro</i>	Abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zidovudina, emtricitabina

Si bien rivaroxaban no se encuentra dentro del listado, puede ser considerado un fármaco de riesgo sanitario intermedio (Clasificación B) y además, según la FDA el mismo se encuentra dentro de la clase II del BCS, siendo considerado un producto de baja solubilidad y alta permeabilidad. Aquellos fármacos que se encuentran en esta clase por lo general deben de probar su bioequivalencia de manera *in-vivo* frente al medicamento de referencia, por el cual el diseño de estudio debe de ser aleatorio, cruzado y abierto. <sup>(7)(11)</sup>

Actualmente según la FDA hay 4 genéricos con aprobación tentativa en Estados Unidos que corresponden a las siguientes farmacéuticas: Aurobindo Pharma, Prinston INC, Almbic Pharms LTD, Mylan Pharms INC. <sup>(12)</sup>

En cambio en Europa, la patente ya venció en la región y existen diversos genéricos. Dentro de ellos se encuentra disponible la marca comercial Accord® de Accord Healthcare S.L.U. Para su aprobación por parte de EMA presentó estudios de bioequivalencia *in-vitro* mediante perfiles de disolución, sino que además presentó ensayos clínicos *in-vivo*, abiertos, aleatorizados, cruzados, de dos tratamientos, dos secuencias, dos períodos y dosis única oral como lo recomienda la guía de bioequivalencia de rivaroxabán diseñada por la EMA, debido a que rivaroxaban pertenece a la clase II del BCS. <sup>(13)(14)(15)</sup>



En Argentina son comercializadas la siguientes marcas comerciales de rivaroxaban: Remexal<sup>®</sup> (Casasco), Xaroban<sup>®</sup> (Raffo), Rixatyl<sup>®</sup> (Baliarda), Ribex<sup>®</sup> (Eurofarma Argentina), Rivacrist<sup>®</sup> (Abbott Epd) y Remivox<sup>®</sup> (Elea).<sup>(16)</sup>

En Uruguay inicialmente se comercializaba exclusivamente rivaroxaban bajo la marca comercial Xarelto<sup>®</sup> perteneciente al laboratorio Bayer hasta que se registró el producto Roxaban<sup>®</sup> en presentaciones de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg.<sup>(3)</sup>

Sobre el proceso de análisis de la segunda marca comercial de rivaroxaban disponible en el país, se accedió a través del laboratorio Urufarma a un informe de donde se destacan los siguientes puntos:

- 1) Producto de liberación inmediata de rápida disolución, según lo demuestran los perfiles de comparación realizados.
- 2) Producto registrado sin requerimientos adicionales de estudios de bioequivalencia ante el MSP.
- 3) Producto que no requiere farmacovigilancia activa ni adicional como condición de registro post comercialización.
- 4) Producto que ha sido desarrollado tomando como referencia el producto innovador.
- 5) Producto que ha sido comparado *in vitro* con el innovador demostrando comparabilidad en los perfiles de disolución.

También se aportaron los perfiles de disolución que se muestran en la siguiente figura 1.

**Figura 1.** Estudio de bioequivalencia de referencia vs genérico

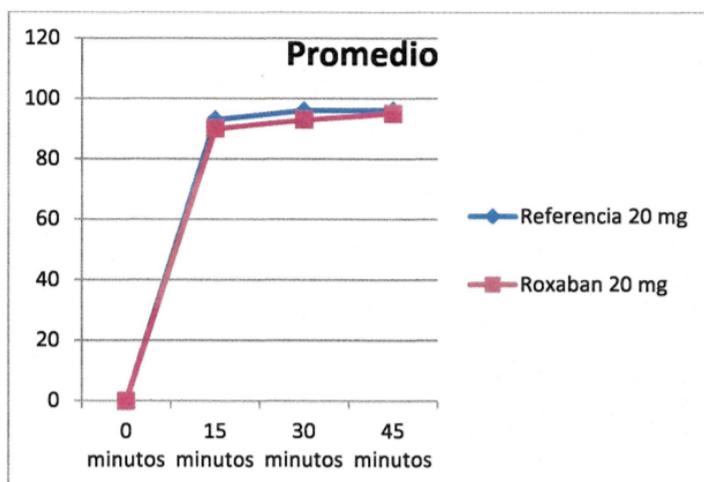
**Resultado de los Perfiles de disolución:**

Tiempo	Referencia 20 mg (%)			PILOTO 1 - ROXABAN 20 mg (%)		
	Mínimo	Máximo	Promedio	Mínimo	Máximo	Promedio
0	0	0	0	0	0	0
15 minutos	88	96	93	86	94	90
30 minutos	95	97	96	90	95	93
45 minutos	95	97	96	93	96	95

Tablas de resultados de % de disolución, Referencia y Roxaban



## Tablas de resultados de % de disolución, Referencia y Roxaban



Grafica de porcentajes disueltos vs tiempo.

De esta información obtenida por el laboratorio y según la normativa vigente en el país, Roxaban® cumple con la reglamentación y requisitos vigentes para ser registrado como una copia del original. Roxaban® y Xarelto® no presentan diferencias físico-químicas que afecten la disolución para su aprobación evidenciado en los estudios *in vitro*. Dado que en nuestro país rivaroxabán no se encuentra entre los principios activos que requiere estudios de bioequivalencia *in vivo*, en la reglamentación vigente hasta 2016, no se presentaron este tipo de estudios. No se hallaron otros estudios que comparen ambas marcas de rivaroxaban como para poder aumentar la evidencia sobre eficacia, efectividad o seguridad comparativa.

Dada la falta de datos, sería útil contar con información de seguimiento y farmacovigilancia locales de las dos marcas comerciales disponibles, para construir evidencia poscomercialización que ayude a un uso más confiable y seguro de estos medicamentos.

## Bibliografía

1. Xarelto authorisation details section [Internet]. Ema.europa.eu. [citado el 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto#authorisation-details-section>
2. Xarelto Highlight of prescribing information. Food and Drugs Administration. [citado el 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: Food [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf)
3. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de Salud. Formulario Terapéutico de Medicamentos (F.T.M.), noviembre de 2012 [Internet], [Consultado 14



de diciembre]. Disponible en:  
[http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/FTM\\_noviembre\\_2012.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/FTM_noviembre_2012.pdf)

4. Laurence L. Brunton. (2018). Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.
5. Domínguez, V, Artagaveytia, P, Grosso, P, Galarraga, F, Amigo, C, Cuñetti, L, Tamosiunas, G Los nuevos anticoagulantes directos : una revisión para la reflexión. Boletín Farmacológico.[Internet]. 2015. [citado: 2022, diciembre] 2015, vol.6, nro. 3. 5 h.
6. Guía de prescripción de Xarelto para el profesional sanitario [Internet]. Aemps.es. [citado el 14 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1927>
7. Montpart E, Martín MP. Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. Vol. 21 Núm 1. Offarm; Enero 2002.
8. Florez J. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Farmacología Humana 6ta Edición. Elsevier España, S.L.; 2014. p. 55.
9. Decreto N° 12/007 - "Intercambiabilidad de Medicamentos". Ministerio de Salud Pública
10. Modificaciones al decreto N°12/007. Ministerio de Salud Pública 2016. Disponible en: <http://aqfu.org.uy/wp-content/uploads/2016/07/Cambios-al-decreto-de-intercambiabilidad-1.pdf>
11. CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) [Internet]. accessdata.fda.gov. 2011. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/202439Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202439Orig1s000ClinPharmR.pdf)
12. Rivaroxaban. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. accessdata.fda.gov. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
13. Rivaroxaban product-specific bioequivalence guidance [Internet]. Ema.europa.eu. [citado el 14 de diciembre] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/rivaroxaban-film-coated-tablets-25-10-15-20mg-product-specific-bioequivalence-guidance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/rivaroxaban-film-coated-tablets-25-10-15-20mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf)
14. Rivaroxaban Accord [Internet]. European Medicines Agency. 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rivaroxaban-accord#authorisation-details-section>



15. Assessment Report [Internet]. Ema.europa.eu. Disponible en:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rivaroxaban-accord-ep-ar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rivaroxaban-accord-ep-ar-public-assessment-report_en.pdf)
16. Precios de remedios con rivaroxaban [Internet]. Disponible en:  
<https://www.preciosderemedios.com.ar/precios/?pattern=rivaroxab%C3%A1n>