

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivaroxaban Polpharma 15 mg + 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

“Envase para el inicio del tratamiento”

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de 15 mg contiene 15 mg de rivaroxabán.
Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 20 mg de rivaroxabán.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido 15 mg recubierto con película contiene 31,63 mg de lactosa monohidrato, ver sección 4.4.

Cada comprimido 20 mg recubierto con película contiene 42,17 mg de lactosa monohidrato, ver sección 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Composición cualitativa y cuantitativa

.Seccion vacia

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película 15 mg: de color rosa, redondos, biconvexos (6,1±0,2 mm de diámetro) y tienen “15” grabado en una cara.

Comprimidos recubiertos con película 20 mg: de color pardo rojizo, redondos, biconvexos (7,1±0,2 mm de diámetro) y tienen “20” grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), y prevención de TVP y EP recurrentes en adultos (véase la sección 4.4 respecto de los pacientes con EP hemodinámicamente inestables.)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de TVP y EP recurrentes

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de TVP o EP aguda es de 15 mg dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuo y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Se debe considerar una terapia de corta duración (al menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocados por los factores de riesgo transitorios importantes (es decir, cirugía o trauma mayor recientes). Se debe considerar una terapia de larga duración en los pacientes con TVP o EP provocada pero no relacionada con los factores de riesgo transitorios mayores, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrentes.

Cuando se indica la prevención prolongada de TVP y EP recurrentes (después de completar al menos 6 meses de terapia para TVP o EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. En los pacientes cuyo riesgo de TVP o EP recurrentes es considerado alto, como aquellos con comorbilidades complicadas, o que han desarrollado TVP o EP recurrentes en prevención prolongada con rivaroxabán 10 mg una vez al día, una dosis de 20 mg una vez al día debe ser considerada.

La duración de la terapia y la selección de la dosis deben individualizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de sangrado (véase la sección 4.4).

	Período de tiempo	Pauta posológica	Dosis diaria total
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrentes	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Desde el día 22	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrentes	Después de completar al menos 6 meses de terapia para TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

El envase de inicio del tratamiento de Rivaroxaban Polpharma de 4 semanas está dedicado a pacientes que realicen la transición de 15 mg dos veces al día a 20 mg una vez al día desde el día 22 en adelante (véase la sección 6.5).

Para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave en los cuales se ha decidido una pauta de 15 mg una vez al día a partir del Día 22, se encuentran disponibles otros tamaños de envase conteniendo únicamente comprimidos recubiertos con película de 15 mg (ver a continuación las pautas posológicas en la sección “Poblaciones especiales”).

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1-21), el paciente deberá tomar rivaroxabán inmediatamente para asegurar la toma de 30 mg de rivaroxabán por día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día al día siguiente, conforme se recomienda.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente deberá tomar rivaroxabán inmediatamente, y continuar al día siguiente con la toma de una vez al día según lo recomendado. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con este medicamento cuando el valor del International Normalised Ratio (INR) sea $<2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a este medicamento, los valores de INR (Cociente Internacional Normalizado) del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de este medicamento. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de este medicamento y, por lo tanto, no debe ser usado (véase la sección 4.5).

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de que ocurra anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Cabe señalar que este medicamento puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambien de este medicamento a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis y siempre antes de la siguiente dosis de este medicamento. Una

vez interrumpido el tratamiento con este medicamento, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis (véanse las secciones 4.5 y 5.2).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con este medicamento de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej. heparina de bajo peso molecular), o en el momento de la suspensión de un medicamento parenteral administrado continuamente (por ejemplo, heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de este medicamento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los escasos datos clínicos sobre los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente. Por lo tanto, este medicamento debe ser utilizado con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en los pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min (véanse las secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las 3 primeras semanas.

A partir de entonces, cuando la dosis recomendada sea de 20 mg una vez al día, se debe considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día, si el riesgo evaluado de sangrado en el paciente supera el riesgo de TVP y EP recurrentes. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en un modelo farmacocinético y no se ha estudiado en este contexto clínico (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2). Cuando la dosis recomendada sea de 10 mg una vez al día, no será necesario ajustar la dosis respecto de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) (véase la sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (véanse las secciones 4.3 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis (véase la sección 5.2).

Peso corporal

No es necesario ningún ajuste de dosis (véase la sección 5.2).

Sexo

No es necesario ningún ajuste de dosis (véase la sección 5.2).

Población pediátrica

El pack de inicio del tratamiento con Rivaroxaban Polpharma no debe utilizarse en niños de 0 a 18 años porque está específicamente diseñado para el tratamiento de pacientes adultos y no es apropiado para su uso en pacientes pediátricos.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos Rivaroxaban Polpharma 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (véase la sección 5.2).

Triturar los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Rivaroxaban Polpharma puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Después de la administración de Rivaroxaban Polpharma triturado comprimidos recubiertos con película de 15 mg o 20 mg, la dosis debe ser seguida inmediatamente por alimentos. El comprimido de Rivaroxaban Polpharma triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hemorragia activa, clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante (véase la sección 4.2) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (véase la sección 4.5).

Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (véase la sección 5.2).

Embarazo y lactancia (véase la sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda vigilancia clínica en consonancia con práctica de anticoagulación durante todo el período de tratamiento.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman este medicamento deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda usar con precaución en condiciones con mayor riesgo de hemorragia. Se debe suspender la administración de este medicamento si se produce una hemorragia grave (véase la sección 4.9).

En los estudios clínicos, se observaron hemorragias mucosas (es decir, epistaxis, gingival, gastrointestinal, genitourinaria, incluyendo sangrado vaginal anormal o menstrual aumentado) y anemia, con mayor frecuencia durante el tratamiento con rivaroxabán a largo plazo en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podrían ser valiosas para detectar las hemorragias ocultas y cuantificar la relevancia clínica de la hemorragia manifiesta, según se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento (véase la sección 4.8). Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de urgencia (véanse las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían estar aumentadas significativamente (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia.

Rivaroxaban Polpharma debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min (véanse las secciones 4.2 y 5.2).

En los pacientes con insuficiencia renal que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, este medicamento se debe utilizar con precaución (véase la sección 4.5).

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (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 P-gp, y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia (véase la sección 4.5).

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria, o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (véase la sección 4.5).

Otros factores de riesgo hemorrágico

Rivaroxabán, al igual que otros agentes antitrombóticos, no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (p. ej. enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedad maligna pueden presentar simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán. En pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, el uso de rivaroxaban está

contraindicado (véase la sección 4.3).

Pacientes con válvulas protésicas

Rivaroxabán no debe usarse para la trombopprofilaxis en los pacientes que se hayan sometido recientemente a un implante transcatóter de válvula aórtica (TAVI). La seguridad y eficacia de rivaroxabán no se han estudiado en los pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que respalden que el rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población de pacientes. No se recomienda el tratamiento con este medicamento en este grupo de pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido el rivaroxabán, no se recomiendan a los pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido. En particular, en el caso de los pacientes que son triple positivos (respecto del anticoagulante lúpico, de los anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse con tasas aumentadas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombolisis o embolectomía pulmonar

Este medicamento no se recomienda como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que son hemodinámicamente inestables o pueden recibir trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que la seguridad y la eficacia de rivaroxabán no se han establecido en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas 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 administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de 15 mg o 20 mg de rivaroxabán en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

De acuerdo a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos 2 veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxabán, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada (véase la sección 5.2). Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de este medicamento por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.

Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de este medicamento después del procedimiento

invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente (véase la sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia (véase la sección 5.2).

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica y síndrome de DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán durante la farmacovigilancia postcomercialización (véase la sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p. ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información sobre los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces/2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces/1,6 veces de la C_{max} media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (véase la sección 4.4).

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. Claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la C_{max} . La interacción con claritromicina es probable, no clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en los pacientes de alto riesgo (respecto de los sujetos con insuficiencia renal: véase la sección 4.4).

Eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la C_{max} medias de rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable, no clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en los pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la C_{max} comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la C_{max} comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (véase la sección 4.4).

Fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la C_{max} media. La interacción con fluconazol es probable, no clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en los pacientes de alto riesgo. (respecto de los sujetos con insuficiencia renal: véase la sección 4.4).

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, se debe evitar la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (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, TTPa). Enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (véanse las secciones 4.3 y 4.4).

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) 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 rivaroxabán 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 con rivaroxabán (15 mg); 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.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia (véase la sección 4.4).

ISRS/IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con los ISRS o IRSN debido a su efecto informado sobre las plaquetas. Cuando se usa concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia clínicamente relevante mayor o menor en todos los grupos de tratamiento.

Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50 % del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma principal del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán (véase la sección 5.1)

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (véase la sección 5.3). Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, este medicamento está contraindicado durante el embarazo (véase la sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia (véase la sección 4.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto (véase la sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de rivaroxabán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente) (véase la sección 4.8).

Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en trece ensayos clínicos pivotaes de fase III (ver Tabla 1).

En total, 69.608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 488 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y dos de fase III estuvieron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios en adultos y pediátricos de fase III

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración máxima del tratamiento
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o	6.097	10 mg	39 días

rodilla			
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y prevención de sus recurrencias	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en recién nacidos a término y niños menores de 18 años tras el inicio del tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada al peso corporal para conseguir una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxaban una vez al día.	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, co-administrada con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido EAC/EAP	18.244	5 mg co-administrada con AAS o 10 mg solo	47 meses
	3.256**	5 mg co-administrada con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxabán

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (véase la sección 4.4. y “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” más adelante) (Tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5 %) y hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8 %).

Tabla 2: Tasas de eventos de hemorragia* y anemia en pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios en adultos y pediátricos de fase III completados:

Indicación	Cualquier sangrado	Anemia
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8 % de pacientes	5,9 % de pacientes
Prevención del TEV en pacientes encamados	12,6 % de pacientes	2,1 % de pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de sus recurrencias	23 % de pacientes	1,6 % de pacientes
Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en recién nacidos a término y niños menores de 18 años tras el inicio	39,5 % de pacientes	4,6 % de pacientes

del tratamiento anticoagulante estándar		
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 paciente-años	2,5 por 100 paciente-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA	22 por 100 paciente-años	1,4 por 100 paciente-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido EAC/EAP	6,7 por 100 paciente-años	0,15 por 100 paciente-años**
	8,38 por 100 paciente-años #	0,74 por 100 paciente-años*** #

* Para todos los estudios de rivaroxabán, se recopilan, informan y adjudican todos los eventos hemorrágicos.

** En el estudio COMPASS, hay una baja incidencia de anemia, ya que se aplicó un enfoque selectivo para la recolección de eventos adversos

*** Se aplicó un enfoque selectivo a la recogida de eventos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la tabla 3 según la clasificación de órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

muy raras ($< 1/10.000$)

desconocidas (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Todas las reacciones adversas observadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o mediante el uso posterior a la comercialización* y en dos estudios de fase II y dos de fase III en pacientes pediátricos

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, engioedema y edema alérgico		Reacciones anafiláticas, incluido shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				

Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis			Neumonía eosinofílica	
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepato biliares				
Aumento de las transaminasas	Insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre ^A , GGT alta ^A	Ictericia, bilirrubina conjugada aumentada (con o sin aumento concomitante de la ALT), Colestasis, Hepatitis (incl. lesión hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una

				hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. aumento de creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre)				Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión, nefropatía relacionada con anticoagulantes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones				
	Aumento de la LDH ^A , aumento de la lipasa ^A , aumento de la amilasa ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

^A: observado en la prevención de la TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

^B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres <55 años

^C: observado como poco frecuentes en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

* Se aplicó un enfoque selectivo preespecificado para la recopilación de eventos adversos en estudios de fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificaron nuevas reacciones adversas al fármaco tras el análisis de estos estudios.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de rivaroxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un desenlace mortal) variarán según la

localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (véase la sección 4.9 Tratamiento de la hemorragia). En los estudios clínicos, se observaron hemorragias mucosas (es decir, epistaxis, gingival, gastrointestinal, genitourinaria, incluyendo sangrado vaginal anormal o menstrual aumentado) y anemia, con mayor frecuencia durante el tratamiento con rivaroxabán a largo plazo en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podrían ser valiosas para detectar las hemorragias ocultas y cuantificar la relevancia clínica de la hemorragia manifiesta, según se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (véase la sección 4.4 “Riesgo de hemorragia”). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse.

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho. Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a la hipoperfusión o la nefropatía relacionada con anticoagulantes. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1,960 mg. En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado cuidadosamente por complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas (véase sección “Tratamiento de la hemorragia”). Debido a la limitada absorción a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.

Se encuentra disponible un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán (consulte el Resumen de las características del producto de andexanet alfa). Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxabán, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxabán tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas (ver sección 5.2). Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, debería plantearse la administración de un agente de reversión del inhibidor del factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, o de un agente procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en pacientes que reciben rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación (ver sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, directos del factor Xa, código ATC: B01AF01

Mecanismo de acción

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente, con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98), si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En pacientes que recibieron rivaroxabán para el tratamiento de la TVP y EP, y para la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron de 17 a 32 seg. en el caso de 15 mg de rivaroxabán dos veces al día, y de 15 a 30 seg. en el caso de 20 mg de rivaroxabán una vez al día. En el momento de la concentración valle (8-16 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para la dosis de 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 seg. y para la dosis de 20 mg una vez al día (18-30 h después de la toma del comprimido) variaron de 13 a 20 seg.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que recibieron rivaroxabán para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, en el momento del efecto máximo (1 a 4 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin) variaron de 14 a 40 seg. en los pacientes tratados con 20 mg una vez al día, y de 10 a 50 seg. en los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (16-36 h de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para los pacientes tratados con la dosis de 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg. y para los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con la dosis de 15 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxabán en adultos sanos ($n=22$), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores (véase la sección 4.9).

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán en la práctica clínica.

Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxabán mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa (véase la sección 5.2).

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán en el tratamiento inicial y continuado de la TVP aguda y de la EP y en la prevención de sus recurrencias.

En cuatro estudios clínicos de fase III aleatorizados y controlados (Einstein DVT, Einstein EP, Einstein Extension y Einstein Choice) se estudiaron más de 12.800 pacientes; adicionalmente, se realizó un análisis agrupado predefinido de los estudios Einstein DVT y Einstein PE. La duración combinada total del tratamiento en todos los estudios fue de 21 meses.

En el estudio Einstein DVT, se estudiaron 3.449 pacientes con TVP aguda para el tratamiento de la TVP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP (se excluyeron los pacientes que presentaban EP sintomática). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de la TVP aguda se administró rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas. A continuación, se administró rivaroxabán 20 mg una vez al día.

En el estudio Einstein PE, se estudiaron 4.832 pacientes con EP aguda para el tratamiento de la EP y para la prevención de las recurrencias de TVP y EP. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.

Para el tratamiento inicial de EP aguda, se administró 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. A continuación, se administró rivaroxabán 20 mg una vez al día.

En los dos estudios Einstein DVT y Einstein PE, el tratamiento comparador fue enoxaparina administrada durante al menos 5 días, en combinación con un antagonista de la vitamina K hasta que el TP/INR estuviera en rango terapéutico ($\geq 2,0$). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K, con un ajuste de dosis para mantener los valores de TP/INR dentro del rango terapéutico de 2,0 a 3,0.

En el estudio Einstein Extension para la prevención de la TVP recurrente o de la EP se estudiaron 1.197 pacientes con TVP o EP. El tratamiento tuvo una duración adicional de 6 o 12 meses en pacientes que previamente habían completado un periodo de 6 a 12 meses de tratamiento por tromboembolismo venoso, en función del criterio clínico del investigador. Se comparó rivaroxabán 20 mg una vez al día con placebo.

Los estudios Einstein DVT, PE y Extension usaron las mismas variables principales y secundarias predefinidas de eficacia. La variable principal de eficacia fue el TEV sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal. La variable secundaria de eficacia se definió como la combinación de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.

En el estudio Einstein Choice, se estudiaron 3.396 pacientes con TVP y/o EP sintomática confirmada que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de la EP mortal o la TVP o EP sintomática, recurrente y no mortal. Se excluyeron del estudio los pacientes con una indicación de anticoagulación continuada con dosificación terapéutica. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, dependiendo de la fecha individual de aleatorización (mediana: 351 días). Se compararon rivaroxabán 20 mg una vez al día y rivaroxabán 10 mg una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día. La variable principal de eficacia fue el TEV sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal.

En el estudio Einstein DVT (ver Tabla 4) rivaroxabán demostró ser no inferior a enoxaparina/AVK para la variable principal de eficacia ($p < 0,0001$ (prueba de no inferioridad); Hazard Ratio (HR): 0,680 (0,443-1,042), $p=0,076$ (prueba de superioridad)). El beneficio clínico neto pre-especificado (variable principal de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un HR de 0,67 ((IC 95 %: 0,47-0,95), valor nominal de $p = 0,027$) en favor de rivaroxabán. Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 60,3 % del tiempo para una duración media del tratamiento de 189 días, y del 55,4 %, 60,1 % y 62,8 % del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre la media del TRT (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0-3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p = 0,932$ para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el HR de rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,69 (IC 95 %: 0,35-1,35).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante), así como la variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 4: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein DVT

Población del estudio	3.449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán^{a)} 3, 6 o 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK^{b)} 3, 6 o 12 meses N=1.718
TEV sintomático recurrente*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
EP sintomática recurrente	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
TVP sintomática recurrente	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
EP y TVP sintomáticas	1 (0,1 %)	0
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Acontecimientos hemorrágicos mayores	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK

* $p < 0,0001$ (no-inferioridad; HR pre-especificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443-1,042), $p=0,076$ (superioridad)

En el estudio Einstein PE (ver Tabla 5) rivaroxabán demostró ser no inferior a la enoxaparina/AVK para la variable primaria de eficacia ($p=0,0026$ (prueba de no inferioridad); HR: 1,123 (0,749-1,684)). El beneficio clínico neto pre-especificado (resultado de eficacia primaria más acontecimientos de sangrado mayor) se reportó con un HR de 0,849 (IC del 95 %: 0,633-1,139), valor nominal de $p=0,275$). Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 63 % del tiempo para una duración media del tratamiento de 215 días, y del 57 %, 62 % y 65 % del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no hubo una relación clara entre el nivel de la media TRT del centro (Tiempo en objetivo de INR de 2,0-3,0) en los terciles de igual tamaño y la incidencia de la recurrencia de TEV ($p=0,082$ para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el HR de rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,642 (IC 95 %: 0,277-1,484).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (acontecimientos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con rivaroxabán (10,3 % (249/2412)) frente a las del grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK (11,4 % (274/2405)). La incidencia de las variables secundarias de seguridad (acontecimientos de sangrado mayor) fue inferior en el grupo de rivaroxabán (1,1 % (26/2412)) comparado con la de enoxaparina/grupo AVK (2,2 % (52/2405)), con un HR 0,493 (IC 95 %: 0,308-0,789).

Tabla 5: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein PE

Población del estudio	4.832 pacientes con EP sintomática aguda	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán^{a)} 3, 6 o 12 meses N=2,419	Enoxaparina/AVK^{b)} 3, 6 o 12 meses N=2,413

TEV sintomático recurrente*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
EP sintomática recurrente	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
EP y TVP sintomáticas	0	2 (<0,1 %)
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Acontecimientos hemorrágicos mayores	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK

* $p < 0,0026$ (no-inferioridad; HR pre-especificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684)

Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y PE (ver Tabla 6).

Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad del análisis agrupado de los estudios de fase III Einstein DVT y Einstein PE

Población del estudio	8.281 pacientes con TVP sintomática aguda o EP	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán^{a)} 3, 6 o 12 meses N=4,150	Enoxaparina/AVK^{b)} 3, 6 o 12 meses N=4,131
TEV sintomático recurrente*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
EP sintomática recurrente	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
TVP sintomática recurrente	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
EP y TVP sintomáticas	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	388 (9,4 %)	412 (10,0%)
Acontecimientos hemorrágicos mayores	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK

* $p < 0,0001$ (no-inferioridad; HR pre-especificado de 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

El beneficio clínico neto pre-especificado (variable primaria de eficacia más acontecimientos de sangrado mayor) del análisis agrupado se reportó con un HR de 0,771 ((IC 95 %: 0,614-0,967), valor nominal de $p = 0,0244$).

En el estudio Einstein Extension (ver Tabla 7), rivaroxabán fue superior a placebo en cuanto a las variables principal y secundaria de eficacia. En cuanto a la variable principal de seguridad (hemorragia mayor) hubo una tasa de incidencia numéricamente superior no significativa en los pacientes tratados con rivaroxabán 20

mg una vez al día, en comparación con placebo. La variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante) mostró unas tasas más altas en los pacientes tratados con 20 mg de rivaroxabán una vez al día, en comparación con placebo.

Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Extension

Población del estudio	1.197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención del tromboembolismo venoso recurrente	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán^{a)} 6 o 12 meses N=602	Placebo 6 o 12 meses N=594
TEV sintomático recurrente*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
EP sintomática recurrente	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
TVP sintomática recurrente	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Acontecimientos hemorrágicos mayores	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 20 mg una vez al día

* p < 0,0001 (superioridad), HR: 0,185 (0,087-0,393)

En el estudio Einstein Choice (ver Tabla 8), rivaroxabán 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto a la variable principal de eficacia. La variable principal de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Choice

Población del estudio	3.396 pacientes continuaron la prevención del tromboembolismo venoso recurrente		
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día N=1.107	Rivaroxabán 10 mg una vez al día N=1.127	AAS 100 mg una vez al día N=1.131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartil]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV sintomático recurrente	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
EP sintomática recurrente	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
TVP sintomática recurrente	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
TEV sintomático recurrente, IM, ictus o embolia sistémica no SNC	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Acontecimientos hemorrágicos mayores	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
TEV sintomático recurrente o	23	17	53

hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	(2,1 %) ⁺	(1,5 %) ⁺⁺	(4,7 %)
---	----------------------	-----------------------	---------

- * p<0,001 (superioridad) rivaroxabán 20 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,34 (0,20–0,59)
- ** p<0,001 (superioridad) rivaroxabán 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14–0,47)
- + Rivaroxabán 20 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,44 (0,27–0,71), p=0,0009 (nominal)
- ++ Rivaroxabán 10 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,32 (0,18–0,55), p<0,0001 (nominal)

Además del programa de fase III EINSTEIN, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, no intervencionista, abierto (XALIA) con adjudicación central de resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragia mayor y muerte. Se reclutaron 5.142 pacientes con TVP aguda para evaluar la seguridad a largo plazo de rivaroxabán, en comparación con el tratamiento anticoagulante de referencia, en condiciones de práctica clínica. Las tasas de hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa para rivaroxabán fueron de 0,7 %, 1,4 % y 0,5 %, respectivamente. Se hallaron diferencias en las características iniciales de los pacientes, incluyendo edad, cáncer e insuficiencia renal. Se realizó un análisis predefinido utilizando el índice de propensión estratificado para ajustar las diferencias en las características iniciales medidas pero, a pesar de esto, la confusión residual puede influir en los resultados. Los HRs ajustados que compararon rivaroxabán con el tratamiento de referencia para la hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa fueron de 0,77 (IC 95 % 0,40-1,50), 0,91 (IC 95 % 0,54-1,54) y 0,51 (IC 95 % 0,24-1,07), respectivamente.

Estos resultados en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

En un estudio no intervencionista posterior a la autorización, en más de 40.000 pacientes sin antecedentes de cáncer de cuatro países, se prescribió rivaroxabán para el tratamiento o la prevención de la TVP y la EP. Las tasas de eventos por 100 pacientes-año de TEV sintomática/clínicamente aparente/eventos tromboembólicos que dieron lugar a hospitalización oscilaron entre 0,64 (IC del 95 %: 0,40 - 0,97) en el Reino Unido y 2,30 (IC del 95 %: 2,11 - 2,51) en Alemania. Las hemorragias que dieron lugar a hospitalización se produjeron con unas tasas por 100 pacientes-año de 0,31 (IC del 95 %: 0,23 - 0,42) para hemorragias intracraneales, 0,89 (IC del 95 %: 0,67 - 1,17) para hemorragias gastrointestinales, 0,44 (IC del 95 %: 0,26 - 0,74) para hemorragias urogenitales y 0,41 (IC del 95 %: 0,31 - 0,54) para otras hemorragias.

Pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo de alto riesgo

En un estudio multicéntrico abierto aleatorizado patrocinado por un investigador con adjudicación ciega del criterio de valoración, se comparó rivaroxabán con warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y con alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivo para las 3 pruebas antifosfolípidas: lupus anticoagulante, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I). El ensayo finalizó prematuramente después de la incorporación de 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre los pacientes en el brazo de rivaroxabán. El seguimiento medio fue de 569 días. 59 pacientes fueron asignados al azar a rivaroxabán 20 mg (15 mg para pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <50 mL/min) y 61 a warfarina (INR 2,0-3,0). Se produjeron eventos tromboembólicos en el 12% de los pacientes asignados al azar a rivaroxabán (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se notificaron eventos en pacientes asignados al azar a warfarina. Se produjo hemorragia mayor en 4 pacientes (7%) en el grupo de rivaroxabán y 2 pacientes (3%) en el grupo de warfarina.

Población pediátrica

El pack de iniciación del tratamiento con Rivaroxaban Polpharma está diseñado específicamente para el tratamiento de pacientes adultos y no es apropiado para su uso en pacientes pediátricos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80 % -100 %) en el caso de la dosis del comprimido de 2,5 mg y de 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta con alimentos no afecta al AUC ni a la C_{max} a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg.

Debido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad del 66 % con el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de 20 mg de rivaroxabán se tomaron junto con alimentos, se observaron aumentos del AUC media del 39 % en comparación con la toma de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada.

Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (véase la sección 4.2).

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación reciente, rivaroxabán en comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada, con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40 %.

La absorción de rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29 % y del 56 % en el AUC y la C_{max} , en comparación con el comprimido, cuando rivaroxabán en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxabán.

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) fue comparable para 20 mg de rivaroxabán, administrado por vía oral como comprimido triturado y mezclado con puré de manzana o diluido con agua, administrado a través de una sonda gástrica y seguido de una comida líquida, en comparación con el comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible, proporcional a la dosis de rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio son probablemente aplicables a dosis más bajas de rivaroxabán.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92 % al 95 %, aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un V_{ss} de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación

De la dosis administrada de rivaroxabán, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones *in vitro*, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales

Sexo

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente 1,5 veces superiores, principalmente debido a la disminución (aparente) del aclaramiento renal y total. No es necesario ningún ajuste de dosis.

Peso corporal

Los valores extremos en el peso corporal (<50 kg o >120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25 %). No es necesario ningún ajuste de dosis.

Origen étnico

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Insuficiencia hepática

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable a su grupo control de individuales sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxabán, lo que produjo una relación farmacocinética/farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluyendo pacientes cirróticos clasificados como Child Pugh B y C (véase la sección 4.3).

Insuficiencia renal

Se observó un aumento de la exposición de rivaroxabán, correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en factores de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min.

Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min. Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min (véase la sección 4.4).

Datos farmacocinéticos en pacientes

En los pacientes que recibieron 20 mg de rivaroxabán una vez al día para el tratamiento de la TVP aguda, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90 %) a las 2-4 h y a las 24 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 215 (22-535) y de 32 (6-239) mcg/l, respectivamente.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de rivaroxabán y varios criterios de valoración PD (inhibición del factor Xa, tiempo de protrombina (TP), TTPa, Heptest) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 5 a 30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió de manera óptima por un modelo Emax. En el caso del TP, por lo general, el modelo de intersección lineal describió mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos usados en el TP, la pendiente varió considerablemente. Con Neoplastin PT, el TP basal fue de aproximadamente 13 seg., y la pendiente fue de, aproximadamente, 3-4 seg/(100 mcg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en las fases II y III fueron consistentes con los datos establecidos en sujetos sanos.

Población pediátrica

El pack de iniciación del tratamiento con Rivaroxaban Polpharma está diseñado específicamente para el tratamiento de pacientes adultos y no es apropiado para su uso en pacientes pediátricos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con una dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxabán (p.ej., complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a las dosis que fueron tóxicas para las madres

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Laurilsulfato de sodio
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Rivaroxaban Polpharma 15 mg comprimidos recubiertos con película

Recubrimiento (Opadry II Rosa 33G240024):

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Lactosa monohidrato
Macrogol 3350
Triacetina
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Rivaroxaban Polpharma 20 mg comprimidos recubiertos con película

Recubrimiento (Opadry II Rojo 33G250007):

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Lactosa monohidrato
Macrogol 3350
Triacetina
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro, amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

Comprimidos triturados

Los comprimidos triturados de rivaroxaban son estables en agua y en puré de manzana hasta 4 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de inicio de tratamiento para las primeras 4 semanas de tratamiento:

Blísteres transparentes de aluminio//PVC/PVDC que contienen 49 comprimidos recubiertos con película: 42 comprimidos recubiertos con película Rivaroxaban Polpharma 15 mg y 7 comprimidos recubiertos con película Rivaroxaban Polpharma 20 mg (envase de inicio del tratamiento).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Trituración de comprimidos

Los comprimidos de rivaroxabán pueden triturarse y suspenderse en 50 ml de agua y administrarse a través de una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación gástrica tras confirmar la colocación gástrica de la sonda. A continuación, la sonda debe lavarse con agua. Dado que la absorción de rivaroxabán depende del lugar de liberación del principio activo, debe evitarse la administración de rivaroxabán distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una menor absorción y, por tanto, a una menor exposición al principio activo. Tras la administración de un comprimido triturado de rivaroxabán de 15 mg o 20 mg, la dosis debe ir seguida inmediatamente de alimentación enteral.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19,
83-200 Starogard Gdański
Polonia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85680

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://aemps.gob.es>