

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivaroxaban Polpharma 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de rivaroxabán.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 73,90 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).

Amarillo claro, redondos, biconvexos comprimidos recubiertos con película (8,1±0,2 mm de diámetro) y tienen “2,5” grabado en una cara

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados (véanse las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Este medicamento, coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica sintomática (EAP) con alto riesgo de eventos isquémicos

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día.

SCA

Los pacientes que toman rivaroxabán de 2,5 mg dos veces al día, deben tomar también una dosis diaria de 75-100 mg de AAS, o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento deberá ser evaluado de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de eventos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada (véase la sección 5.1).

El tratamiento con rivaroxabán debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del acontecimiento de

SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

- EAC/EAP

Los pacientes que toman rivaroxabán de 2,5 mg dos veces al día, deben tomar también una dosis diaria de 75-100 mg de AAS.

En pacientes después de un procedimiento de revascularización con éxito de la extremidad inferior (quirúrgico o endovascular incluyendo procedimientos híbridos) debido a una EAP sintomática, el tratamiento no debe iniciarse hasta que se consiga la hemostasia (ver sección 5.1).

La duración del tratamiento deberá ser evaluada de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de eventos tromboticos frente al riesgo de hemorragia.

- SCA, EAC/EAP

Coadministración con terapia antiplaquetaria

En pacientes con un evento trombotico agudo o procedimiento vascular y necesidad de terapia antiplaquetaria doble, se debe evaluar la continuación de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día según el tipo de evento o procedimiento y el régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con terapia antiplaquetaria dual se ha estudiado en pacientes

- con SCA reciente en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina (véase la sección 4.1), y
- tras un procedimiento reciente de revascularización de la extremidad inferior debido a una EAP sintomática en combinación con AAS y, si procede, el uso de clopidogrel a corto plazo (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis siguiente en el momento programado. La dosis no debe duplicarse para compensar una dosis olvidada.

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

Para los pacientes tratados de TVP, EP y prevención de recurrencia, se deberá suspender el tratamiento con AVK, debiéndose iniciar el tratamiento con este medicamento una vez que el INR sea $\leq 2,5$.

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 rivaroxabán 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 rivaroxabán. 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).

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min) (véase la sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Rivaroxaban 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 (véanse las secciones 4.4 y 5.2).

El riesgo de sangrado aumenta con el aumento de la edad (véase la sección 4.4).

Peso corporal

No es necesario ningún ajuste de dosis (véanse las secciones 4.4 y 5.2).

Sexo

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en comprimidos de 2,5 mg en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán 2,5 mg comprimidos en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Rivaroxabán puede tomarse con o sin alimentos (véanse las secciones 4.5 y 5.2).

Triturar los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de rivaroxabán puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica (véanse las secciones 5.2 y 6.6).

El comprimido de rivaroxabán triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se debe administrar diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua (véase la 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).

Tratamiento concomitante de SCA con terapia antiplaquetaria en pacientes con un accidente cerebrovascular previo o un ataque isquémico transitorio (AIT) (véase la sección 4.4).

Tratamiento concomitante de EAC/EAP con AAS en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar previo, o cualquier accidente cerebrovascular dentro de un mes (véase la sección 4.4).

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

En pacientes con SCA, se han investigado la eficacia y la seguridad de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con los agentes antiplaquetarios AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina. En pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos con EAC/EAP, la eficacia y la seguridad de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día se han investigado en combinación con AAS.

En pacientes tras un procedimiento reciente de revascularización de la extremidad inferior debido a una EAP sintomática, se ha investigado la eficacia y seguridad de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con el antiagregante plaquetario AAS solo o AAS más clopidogrel a corto plazo. En caso necesario, el tratamiento antiagregante plaquetario doble con clopidogrel debe ser de corta duración; debe evitarse el tratamiento antiagregante plaquetario doble a largo plazo (véase la sección 5.1).

El tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo prasugrel o ticagrelor, no se ha estudiado y no se recomienda.

Se recomienda la vigilancia clínica en consonancia con la 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, genitourinario, incluyendo sangrado menstrual vaginal anormal o aumentado) y anemia, con mayor frecuencia durante el tratamiento con rivaroxabán a largo plazo además del tratamiento antiplaquetario

simple o doble. 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. Por lo tanto, el uso de este medicamento en combinación con la terapia antiplaquetaria doble en pacientes con mayor riesgo conocido de hemorragia, debe equilibrarse con el beneficio en términos de prevención de eventos aterotrombóticos. Adicionalmente, 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 moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) 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 (véanse las secciones 4.5 y 5.1).

Los pacientes tratados con este medicamento y agentes antiplaquetarios solo deben recibir un tratamiento concomitante con AINEs si el beneficio supera el riesgo de hemorragia.

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

Debe usarse con precaución en pacientes con SCA y EAC/EAP:

- ≥ 75 años de edad si se administra conjuntamente con AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina. El riesgo-beneficio del tratamiento debe evaluarse individualmente de forma regular.
- con menor peso corporal (<60 kg) si se administra conjuntamente con AAS solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.
- Pacientes con EAC con insuficiencia cardíaca sintomática grave. Los datos del estudio indican que dichos pacientes pueden beneficiarse menos del tratamiento con rivaroxabán (véase la sección 5.1).

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 transcáteter 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 ictus previo y/o AIT

Pacientes con SCA

Este medicamento está contraindicado para el tratamiento del SCA en pacientes con ictus previo o AIT (véase la sección 4.3). Se han estudiado pocos pacientes con SCA con ictus previo o AIT, pero los datos de eficacia limitada disponibles indican que estos pacientes no se benefician del tratamiento.

Pacientes con EAC/EAP

No se estudiaron pacientes con EAC/EAP con accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar previos, o accidente cerebrovascular isquémico no lacunar en el mes anterior (véase la sección 4.3).

No se estudiaron pacientes tras procedimientos recientes de revascularización de la extremidad inferior debido a EAP sintomática con un ictus o AIT previo. Debe evitarse el tratamiento con rivaroxabán 2,5 mg en estos pacientes que reciben tratamiento antiagregante plaquetario doble.

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 tromboprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxabán 2,5 mg y agentes antiplaquetarios en estas situaciones. Los inhibidores de la agregación plaquetaria deben suspenderse según lo sugerido por la información prescrita del fabricante.

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 (véase la sección 5.2). Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

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 12 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si un paciente va a someterse a una cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, los inhibidores de la agregación plaquetaria deben suspenderse según lo indique la información prescrita del fabricante.

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 (véanse las secciones 5.1 y 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.

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos (véase la sección 4.2).

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 rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y de recurrencia	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 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 tromboembolismo venoso 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 del tratamiento anticoagulante estándar	39,5 % de pacientes	4,6 % de pacientes
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	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, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas, 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,	Sequedad de boca			

náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A				
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de las transaminasas	Insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre ^A , GGT alta ^A	icia, aumento conjugado de bilirrubina (con o sin aumento concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (incluida la 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 del 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 escasa 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 (véase la 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 grave), 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 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 (véase la 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 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

SCA

El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar su eficacia en la prevención de muerte de origen cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) o ictus en pacientes con un SCA reciente (infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IAMCEST], infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IAMSEST] o angina inestable [AI]). En el ensayo pivotal doble ciego ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15.526 pacientes fueron asignados aleatoriamente de forma 1:1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento: Rivaroxabán 2,5 mg por vía oral dos veces al día, 5 mg por vía oral dos veces al día o placebo dos veces al día, co-administrados con AAS solo o con AAS más una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). Los pacientes con SCA de menos de 55 años debían tener diabetes mellitus o haber padecido un IM previo. El valor de la mediana del tiempo de tratamiento fue de 13 meses y la duración total del tratamiento fue de casi 3 años. El 93,2 % de los pacientes recibieron tratamiento con AAS de forma concomitante más tratamiento con una tienopiridina y el 6,8 % sólo AAS. Entre los pacientes que recibieron doble terapia antiagregante, el 98,8 % recibieron clopidogrel, un 0,9 % ticlopidina y el 0,3 % restante prasugrel. Los pacientes recibieron la primera dosis de rivaroxabán en un mínimo de 24 horas y hasta 7 días (media 4,7 días) tras ser admitidos en el hospital, pero inmediatamente tras la estabilización del SCA, incluyendo los procedimientos de revascularización y una vez concluido el tratamiento anticoagulante por vía parenteral.

Tanto la pauta posológica de 2,5 mg dos veces al día como la de 5 mg dos veces al día de rivaroxabán fueron eficaces en la reducción adicional de la incidencia de eventos CV sobre el tratamiento antiagregante estándar de base. La pauta posológica de 2,5 mg dos veces al día redujo la mortalidad, y hay evidencia de que con la dosis más baja hubo menor riesgo de hemorragia, por lo que, rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS) solo o con AAS más clopidogrel o ticlopidina se recomienda para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un SCA con elevación de los biomarcadores cardíacos.

En comparación con placebo, rivaroxabán redujo significativamente la variable primaria compuesta de muerte de origen cardiovascular, IM o ictus. El beneficio fue debido a la reducción de la muerte de origen CV y MI y se observó inmediatamente con un efecto de tratamiento constante durante todo el período de tratamiento (ver Tabla 4 y Figura 1). También la primera variable secundaria (muerte por cualquier causa, IM o ictus) se redujo significativamente. Un análisis retrospectivo adicional mostró una reducción nominalmente significativa en las tasas de incidencia de trombosis del stent en comparación con placebo (ver Tabla 4). Las tasas de incidencia para la variable principal de seguridad (eventos de hemorragia mayor no-CABG TIMI) fueron superiores en los pacientes tratados con rivaroxabán en comparación con las de los pacientes que recibieron placebo (ver Tabla 6). Sin embargo, las tasas de incidencia estuvieron equilibradas entre rivaroxabán y placebo para los componentes de los eventos hemorrágicos fatales, hipotensión que

requiere tratamiento con agentes inotrópicos por vía intravenosa e intervención quirúrgica para la hemorragia en curso.

En la Tabla 5 se muestran los resultados de eficacia en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP). Los resultados de seguridad de este subgrupo de pacientes sometidos a ICP fueron comparables a los resultados generales de seguridad.

Los pacientes con biomarcadores elevados (troponina o CK-MB) sin antecedente previo de ictus/AIT constituyeron el 80% de la población de estudio. Los resultados en esta población de pacientes también coincidieron con los resultados generales de eficacia y seguridad.

Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente ^{a)}	
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 2,5 mg, dos veces al día, N=5.114 n (%) Hazard Ratio (HR) (95 % CI) valor de p ^{b)}	Placebo N=5.113 n (%)
Muerte de origen cardiovascular, IM o ictus	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Muerte por todas las causas, IM o ictus	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Muerte de origen cardiovascular	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Muerte por todas las causas	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
IM	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Ictus	46 (0,9 %) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Trombosis del stent	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) grupo de análisis por intención de tratar modificado (para trombosis del stent)

b) vs. placebo; valor de p Log-Rank

* estadísticamente superior

** nominalmente significativo

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 en pacientes sometidos a ICP

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente sometidos a ICP ^{a)}	
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 2,5 mg, dos veces al día, N=3114 n (%) Hazard Ratio (95 % CI) valor de p ^{b)}	Placebo N=3096 n (%)
Muerte de origen cardiovascular, IM o ictus	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Muerte de origen cardiovascular	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Muerte por todas las causas	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)

IM	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Ictus	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Trombosis del stent	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) grupo de análisis por intención de tratar modificado (para trombosis del stent)

b) vs. placebo; valor de p Log-Rank

** nominalmente significativo

Tabla 6: Resultados de seguridad del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

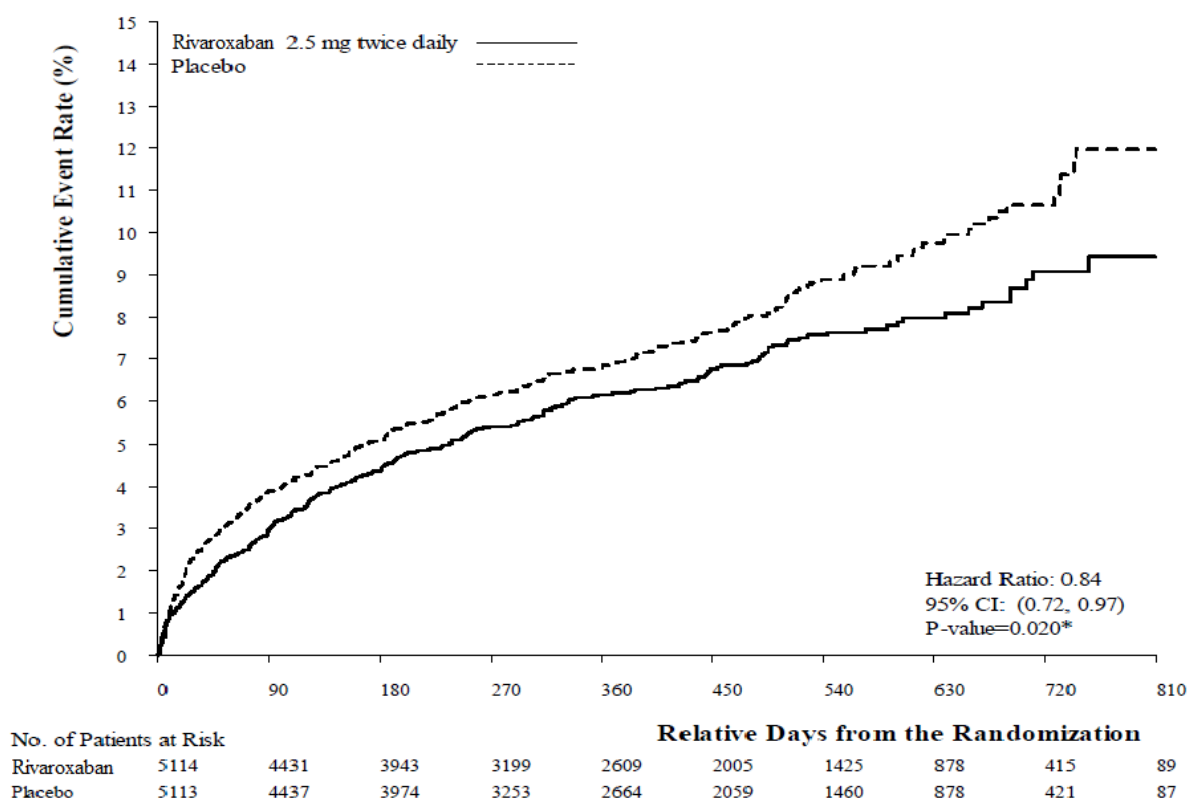
Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente ^{a)}	
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 2,5 mg, dos veces al día, N=5.115 n (%) HR (95 % CI) valor de p ^{b)}	Placebo N=5.125 n (%)
Hemorragia mayor no-CABG TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Hemorragia fatal	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Hemorragia intracraneal sintomática	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hipotensión que requiere tratamiento con agentes inotrópicos por vía intravenosa	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Intervención quirúrgica del sangrado en curso	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusión de 4 o más unidades de sangre durante un periodo de 48 horas	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) población de seguridad, durante el tratamiento

b) vs. placebo; valor de p Log-Rank

* estadísticamente significativo

Figura 1: Tiempo hasta la aparición de la primera variable de eficacia primaria (muerte de origen cardiovascular, IM o ictus)



Cummulative Event Rate	Tasa de Incidencia Acumulada
Rivaroxabán 2.5 mg twice daily	Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día
Placebo	Placebo
No. of Patients at Risk	Número de pacientes con riesgo
Relative Days from the Randomization	Días relativos desde la aleatorización
Rivaroxabán	Rivaroxabán
Placebo	Placebo
Hazard Ratio: 0.84	Hazard Ratio: 0,84
95% CI: (0.72, 0.97)	IC 95 %: (0,72, 0,97)
P – value=0.020	P – valor=0,020

EAC/EAP

El estudio de fase III COMPASS (27.395 pacientes, 78,0 % hombres, 22,0 % mujeres) demostró la eficacia y la seguridad de rivaroxabán en la prevención de la variable combinada de muerte CV, IM e ictus en pacientes con EAC o EAP sintomática con un alto riesgo de acontecimientos isquémicos. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 23 meses y un máximo de 3,9 años. Se asignó aleatoriamente a sujetos sin una necesidad continua de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones para recibir pantoprazol o placebo. A continuación, todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para recibir rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día/AAS 100 mg una vez al día, rivaroxabán 5 mg dos veces al día o AAS 100 mg una vez al día solo, así como sus correspondientes placebos.

Los pacientes con EAC presentaban EAC multivaso y/o IM previo. Los pacientes menores de 65 años tenían que presentar aterosclerosis con afectación de al menos dos lechos vasculares o al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales.

Los pacientes con EAP se habían sometido a intervenciones previas tales como cirugía de derivación o angioplastia transluminal percutánea o amputación de una extremidad o de un pie por arteriopatía o claudicación intermitente con un índice de presión arterial tobillo/brazo < 0,90 y/o estenosis arterial periférica significativa o revascularización carotídea previa o estenosis carotídea asintomática ≥ 50 %. Los criterios de exclusión incluían la necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario doble u otro tratamiento antiagregante plaquetario distinto del AAS o tratamiento anticoagulante oral, así como los

pacientes con un riesgo alto de hemorragia, o insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección < 30 % o de clase III o IV según la clasificación de la New York Heart Association, o un ictus isquémico no lacunar en el mes anterior o antecedentes de ictus hemorrágico o lacunar.

Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día fue superior a AAS 100 mg en la reducción de la variable principal combinada de muerte CV, IM e ictus (ver tabla 7 y figura 2).

Se observó un aumento significativo de la variable principal de seguridad (acontecimientos hemorrágicos mayores conforme a los criterios modificados de la ISTH) en los pacientes tratados con rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día en comparación con los pacientes que recibieron AAS 100 mg (ver Tabla 8).

Para la variable principal de eficacia, el beneficio observado de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más AAS 100 mg una vez al día en comparación con AAS 100 mg una vez al día correspondió a un HR = 0,89 (IC 95 %: 0,7-1,1) en los pacientes > 75 años (incidencia: 6,3 % frente a 7,0 %) y a un HR = 0,70 (IC 95 %: 0,6-0,8) en los pacientes menores de 75 años (3,6 % frente a 5,0 %). Para la hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH, el aumento del riesgo observado correspondió a un HR = 2,12 (IC 95 %: 1,5-3,0) en los pacientes > 75 años (5,2 % frente a 2,5 %) y a un HR = 1,53 (IC 95 %: 1,2-1,9) en los pacientes menores de 75 años (2,6 % frente a 1,7 %).

El uso de pantoprazol 40 mg una vez al día además de la medicación antitrombótica del estudio en pacientes sin necesidad clínica de un inhibidor de la bomba de protones no mostró ningún beneficio en la prevención de acontecimientos gastrointestinales superiores (es decir, hemorragia gastrointestinal superior, ulceración gastrointestinal superior u obstrucción o perforación gastrointestinal superior); la tasa de incidencia de acontecimientos gastrointestinales superiores fue de 0,39/100 pacientes-años en el grupo de pantoprazol 40 mg una vez al día y de 0,44/100 pacientes-años en el grupo de placebo una vez al día.

Tabla 7: Resultados de eficacia del estudio de fase III COMPASS

Población del estudio	Pacientes con EAC/EAP ^{a)}					
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día N=9152		AAS 100 mg una vez al día N=9126			
	Pacientes con acontecimientos	KM %	Pacientes con acontecimientos	KM %	HR (IC 95 %)	valor de p ^{b)}
Ictus, IM o muerte de origen CV	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	6 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Ictus	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- IM	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- muerte de origen CV	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Muerte por todas las causas	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71; 0,96)	
Isquemia aguda de las extremidades	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32; 0,92)	

a) análisis por intención de tratar, análisis principal

b) vs. AAS 100 mg; valor de p Log-Rank

* La reducción de la variable principal de eficacia fue estadísticamente superior.

bid: dos veces al día; IC: intervalo de confianza; KM %: estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de incidencia acumulado calculado a los 900 días; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio

Tabla 8: Resultados de seguridad del estudio de fase III COMPASS

Población del estudio	Pacientes con EAC/EAP ^{a)}		
	Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día, N=9152 n (Riesgo acum. %)	AAS 100 mg una vez al día N=9126 n (Riesgo acum. %)	Hazard Ratio (IC 95 %) valor de p ^{b)}
Hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Hemorragia fatal	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Hemorragia sintomática en órgano crítico (no mortal)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Hemorragia en el sitio quirúrgico que requiere reintervención (no mortal, no en órgano crítico)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Hemorragia que precisa hospitalización (no mortal, no en órgano crítico, no requiere reintervención)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Con estancia nocturna	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Sin estancia nocturna	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Hemorragia gastrointestinal mayor	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	1,55 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Hemorragia intracraneal mayor	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

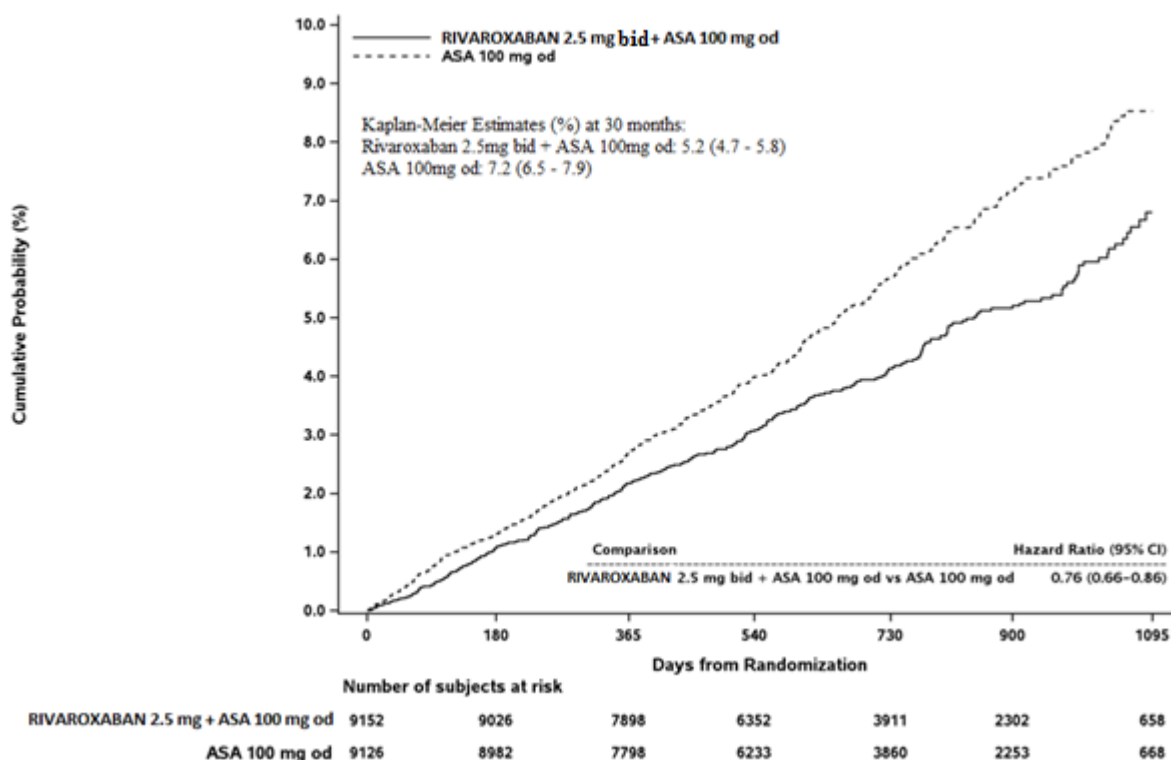
a) análisis por intención de tratar, análisis principales

b) vs. AAS 100 mg; valor de p Log-Rank

bid: dos veces al día; IC: intervalo de confianza; riesgo acum.: riesgo de incidencia acumulado (estimaciones de Kaplan-Meier) a los 30 meses; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; od: una vez al día

Figura 2: Tiempo transcurrido hasta la primera incidencia de la variable principal de eficacia (ictus,

infarto de miocardio, muerte cardiovascular) en el estudio COMPASS



bid: dos veces al día; od: una vez al día; IC: intervalo de confianza

Pacientes con EAP sintomática tras una revascularización reciente de la extremidad inferior

En el ensayo pivotal de fase III doble ciego VOYAGER PAD, 6.564 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento antitrombótico tras un procedimiento reciente con éxito de revascularización de la extremidad inferior (quirúrgico o endovascular, incluidos procedimientos híbridos) debido a una EAP sintomática: rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día, o a AAS 100 mg una vez al día, de forma 1:1. Se permitió que los pacientes recibieran además una dosis estándar de clopidogrel una vez al día durante un máximo de 6 meses. El objetivo del estudio era demostrar la eficacia y la seguridad de rivaroxabán más AAS para la prevención del infarto de miocardio, el ictus isquémico, la muerte CV, la isquemia aguda de las extremidades o la amputación mayor de etiología vascular en pacientes tras procedimientos recientes de revascularización con éxito de las extremidades inferiores debido a EAP sintomática. Pacientes de edad ≥ 50 años con EAP ateroesclerótica sintomática documentada de moderada a grave en las extremidades inferiores, evidenciada por todos los factores siguientes: clínica (es decir, limitaciones funcionales), anatómica (es decir, pruebas de imagen de EAP distal a la arteria ilíaca externa) y hemodinámicamente (índice tobillo-brazo [ABI, por sus siglas en inglés] $\leq 0,80$ o índice dedos-brazo [TBI por sus siglas en inglés] $\leq 0,60$ para pacientes sin antecedentes de revascularización de las extremidades o $ABI \leq 0,85$ o $TBI \leq 0,65$ para pacientes con antecedentes de revascularización de extremidades) fueron incluidos. Se excluyeron los pacientes que necesitaban tratamiento antiagregante plaquetario doble durante > 6 meses, o cualquier tratamiento antiagregante plaquetario adicional distinto de AAS y clopidogrel, o tratamiento anticoagulante oral, así como los pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, ictus o AIT, o los pacientes con TFG < 15 ml/min.

La duración media del seguimiento fue de 24 meses y el seguimiento máximo de 4,1 años. La edad media de los pacientes reclutados fue de 67 años y el 17 % de la población de pacientes tenía más de 75 años. La mediana de tiempo transcurrido desde el procedimiento de revascularización índice hasta el inicio del tratamiento del estudio fue de 5 días en la población global (6 días tras la revascularización quirúrgica y 4 días tras la endovascular, incluidos los procedimientos híbridos). En general, el 53,0 % de los pacientes recibieron tratamiento de fondo con clopidogrel a corto plazo, con una duración media de 31 días. Según el protocolo del estudio, el tratamiento podía iniciarse lo antes

posible, pero no más tarde de 10 días después de un procedimiento de revascularización satisfactorio y una vez asegurada la hemostasia.

Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día fue superior en la reducción de la variable primaria compuesta de infarto de miocardio, ictus isquémico, muerte CV, isquemia aguda de las extremidades y amputación mayor de etiología vascular en comparación con AAS solo (ver Tabla 9). El resultado primario de seguridad de episodios hemorrágicos mayores TIMI aumentó en los pacientes tratados con rivaroxabán y AAS, sin que aumentaran las hemorragias mortales o intracraneales (véase la tabla 10).

Los resultados secundarios de eficacia se evaluaron en un orden jerárquico preespecificado (véase la tabla 9).

Table 9: Resultados de eficacia de la fase III VOYAGER PAD

Población de estudio	Pacientes tras procedimientos recientes de revascularización de la extremidad inferior debido a EAP sintomática ^{a)}		
Dosis del tratamiento	Rivaroxaban 2,5 mg bid en combinación con AAS 100 mg od N=3,286 n (Riesgo acumulado %) ^{c)}	AAS 100 mg od N=3,278 n (Riesgo acumulado %) ^{c)}	Razón de riesgo (IC 95 %) ^{d)}
Variable primaria de eficacia b)	508 (15,5 %)	584 (17,8%)	0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 ^{e)}*
- IM	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70;1,12)
- Ictus isquémico	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63;1,19)
- Muerte CV	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93;1,40)
- Isquemia aguda de las extremidades ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
- Amputación mayor de etiología vascular	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
Resultado secundario de eficacia			
Revascularización no planificada de la extremidad índice por isquemia recurrente de la extremidad	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Hospitalización por causa coronaria o periférica (cualquiera de las extremidades inferiores) de naturaleza trombótica	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 ^{e)} *
Mortalidad por cualquier causa	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92;1,27)
Eventos ETV	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37;1,00)

a) conjunto de análisis por intención de tratar, análisis principales; validado por el CVCI.

b) compuesto de IM, ictus isquémico, muerte CV (muerte CV y causa de muerte desconocida), LPA y amputación mayor de etiología vascular

c) sólo se tiene en cuenta la primera aparición del acontecimiento analizado en el ámbito de los datos de un sujeto

d) La HR (IC 95%) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por tipo de procedimiento y uso de clopidogrel con el tratamiento como única covariable.

e) El valor p unilateral se basa en la prueba log-rank estratificada por tipo de procedimiento y uso de clopidogrel con el tratamiento como factor.

f) La isquemia aguda de las extremidades se define como un empeoramiento súbito y significativo de la perfusión de las extremidades, ya sea con nuevo déficit de pulso o que requiera intervención terapéutica (es

decir, trombólisis o trombectomía, o revascularización urgente), y que dé lugar a hospitalización.

* La reducción del resultado de eficacia fue estadísticamente superior.

ALI: isquemia aguda de las extremidades; bid: dos veces al día; od: una vez al día; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio; CV: cardiovascular; CVCI: Comité de Validación Clínica Independiente.

Tabla 10: Resultados de seguridad del estudio de fase III VOYAGER PAD

Población del estudio	Pacientes tras procedimientos recientes de revascularización de la extremidad inferior debido a EAP sintomática ^{a)}		
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 2,5 mg bid en combinación con AAS 100 mg od N=3.256 n (Riesgo acumulado %) ^{b)}	AAS 100 mg od N=3,248 n (Riesgo acumulado %) ^{b)}	Razón de riesgo (IC 95%) ^{c)} valor p ^{d)}
Hemorragia grave TIMI (CABG / no CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Hemorragia mortal	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
- Hemorragia intracraneal	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
- Hemorragia manifiesta asociada a descenso de Hb ≥ 5 g/dL / Hct ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
Hemorragia grave ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Hemorragia mortal	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
- Hemorragia de órgano crítico no mortal	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)
Hemorragia no grave clínicamente relevante ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

a) Conjunto de análisis de seguridad (todos los sujetos aleatorizados con al menos una dosis del fármaco del estudio), CVCI:Comité de Validación Clínica Independiente

b) n = número de sujetos con eventos, N = número de sujetos en riesgo, % = $100 * n/N$, n/100p-años = cociente del número de sujetos con eventos incidentes / tiempo acumulado en riesgo

c) La HR (IC 95 %) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por tipo de procedimiento y uso de clopidogrel con el tratamiento como única covariable.

d) El valor p de dos caras se basa en el log rank-test estratificado por tipo de procedimiento y uso de clopidogrel con el tratamiento como factor

EAC con insuficiencia cardíaca

El estudio **COMMANDER HF** incluyó a 5.022 pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria (EAC) significativa después de una hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca (IC) que fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento: rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día (N=2.507) o su correspondiente placebo (N=2.515), respectivamente. La mediana global de la duración del tratamiento del estudio fue de 504 días. Los pacientes debían haber tenido IC sintomática durante al menos 3 meses y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 40 % durante el año anterior al reclutamiento. Al inicio, la fracción de eyección mediana fue del 34 % (rango intercuartil: 28 %-38 %) y el 53 % de los sujetos fueron clase III o IV según la clasificación de la NYHA.

La variable principal de eficacia (es decir, la combinación de mortalidad por cualquier causa, IM o ictus) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con 2,5 mg de rivaroxabán

dos veces al día y el grupo placebo con un HR = 0,94 (IC del 95 %: 0,84-1,05), $p=0,270$. Para la mortalidad por cualquier causa, no hubo diferencias entre rivaroxabán y placebo en el número de acontecimientos (tasa de acontecimientos por 100 pacientes-años; 11,41 frente a 11,63; HR: 0,98; IC del 95 %: 0,87 a 1,10; $p=0,743$). Las tasas de acontecimientos para el IM por 100 pacientes-años (rivaroxabán frente a placebo) fueron 2,08 frente a 2,52 (HR 0,83; IC del 95 %: 0,63 a 1,08; $p=0,165$) y para el ictus las tasas de eventos por 100 pacientes-años fueron 1,08 frente a 1,62 (HR: 0,66; IC del 95 %: 0,47 a 0,95; $p=0,023$). La variable principal de seguridad (es decir, la combinación de hemorragia mortal o hemorragia en un espacio crítico con el potencial de causar discapacidad permanente), se produjo en 18 (0,7 %) pacientes del grupo de tratamiento con rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día y en 23 (0,9 %) pacientes del grupo placebo, respectivamente (HR=0,80; IC del 95 %: 0,43-1,49; $p=0,484$). Se produjo un aumento estadísticamente significativo en la hemorragia mayor conforme a la ISTH en el grupo de rivaroxabán en comparación con el placebo (tasa de acontecimientos por 100 pacientes-años: 2,04 frente a 1,21; HR 1,68; IC del 95 %: 1,18 a 2,39; $p=0,003$)

En pacientes con insuficiencia cardíaca leve y moderada, los efectos del tratamiento para este subgrupo del estudio COMPASS fueron similares a los de toda la población del estudio (véase la sección EAC/EAP).

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 antifosfolípidos: lupus anticoagulante, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I). El estudio 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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rivaroxabán en todos los grupos de la población pediátrica en la prevención de eventos tromboembólicos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica)

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. Los comprimidos de 2,5 mg y 10 mg de rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos.

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos. 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 rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con SCA, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90 %) a las 2-4 h y a las 12 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 47 (13-123) y de 9,2 (4,4-18) 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

No se ha determinado la seguridad y eficacia en las indicaciones SCA y EAC/AEP en niños y adolescentes hasta los 18 años.

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). En 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 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

Recubrimiento (Opadry Amarillo 03F12967):

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Macrogol 8000

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

Blísteres de aluminio transparente//PVC/PVDC en envases con 20, 28, 30, 56 o 196 comprimidos recubiertas con película.

Pueden que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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 los 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. No es necesaria la alimentación enteral inmediatamente después de la administración de los comprimidos de 2,5 mg.

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

85681

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

Enero 2021

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/>