

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivaroxaban Polpharma 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg rivaroxabán.

Excipiente con efecto conocido: lactosa.

Cada comprimido 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).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

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.)

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de la recurrencia del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años y con un peso superior a 50 kg tras al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

El tratamiento con rivaroxabán debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia (véase la sección 4.4).

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente rivaroxabán y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

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

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 rivaroxabán 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

Para respaldar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del día 21, está disponible un paquete de inicio de tratamiento con Rivaroxaban Polpharma para las primeras 4 semanas de tratamiento de TVP/EP.

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.

Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con rivaroxabán en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral inicial (ver sección 5.1).

La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal.

- Peso corporal igual o superior a 50 kg:
se recomienda una dosis de 20 mg de rivaroxaban una vez al día. Esta es la dosis máxima diaria.
- Peso corporal de 30 a 50 kg:
se recomienda una dosis diaria de 15 mg de rivaroxabán. Esta es la dosis máxima diaria.
- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg se recomiendan productos en otras formas.

Debe controlarse el peso del niño y revisar la dosis con regularidad. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de la dosis deben basarse únicamente en los cambios del peso corporal.

El tratamiento debe continuarse durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento puede prolongarse hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No se dispone de datos en niños que apoyen

una reducción de la dosis después de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio-riesgo de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse individualmente teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, debe tomarse lo antes posible, pero sólo el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente dosis según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada.

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

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica:

se debe interrumpir el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con este medicamento cuando el valor del INR (International Normalized Ratio) sea $\leq 3,0$.

- Tratamiento para pacientes de TVP, EP y prevención de recurrencia en adultos y tratamiento de TEV y prevención de su recurrencia en pacientes pediátricos:

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 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 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).

Pacientes pediátricos

Los niños que pasan de rivaroxabán a AVK deben continuar con este medicamento durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de coadministración debe obtenerse un INR antes de la siguiente dosis programada de rivaroxabán. Se recomienda continuar con la administración conjunta de rivaroxabán y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez que se interrumpe la administración de rivaroxabán el análisis del INR puede realizarse de forma fiable 24 horas después de la última dosis (véase más arriba y la sección 4.5).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

Los pacientes adultos y pediátricos 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 anticoagulantes parenterales

Debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxabán.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos

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 la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (véase la sección 5.2).
- 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. Después, la dosis recomendada es 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 de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. 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).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 – 80 ml/min/1,73 m²): no se requiere ajuste de dosis, basado en datos en adultos y datos limitados en pacientes pediátricos (véase la sección 5.2).
- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): No se recomienda rivaroxabán ya que no se dispone de datos clínicos (véase la sección 4.4).

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). No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

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 en adultos (véase la sección 5.2).

Para los pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

Sexo

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

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con este medicamento se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión. Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con rivaroxabán debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada (véanse las secciones 5.1 y 5.2). En todos los pacientes se debe confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado este medicamento según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a PCI (intervención coronaria percutánea) con colocación de stent

Existe una experiencia limitada de una dosis reducida de rivaroxabán 15 mg una vez al día (o rivaroxabán de 10 mg una vez al día respecto de los pacientes con insuficiencia renal moderada [aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min]) además de un inhibidor P2Y12 para un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieren anticoagulación oral y se someten a PCI con colocación de stent (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en niños de 0 a 18 años en la indicación prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán en niños menores de 18 años en indicaciones distintas del tratamiento de la TEV y la prevención de la recurrencia de la TEV.

Forma de administración

Adultos

Vía oral.

Los comprimidos Rivaroxaban Polpharma 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 triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica (véanse las secciones 5.2 y 6.6).

Niños y adolescentes que pesen más de 50 kg

Rivaroxaban Polpharma es para uso oral.

Debe aconsejarse al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe tomarse con alimentos (ver sección 5.2). Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas.

En caso de que el paciente escupa inmediatamente la dosis o vomite en los 30 minutos siguientes a recibirla, deberá administrarse una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, ésta no debe volver a administrarse y la siguiente dosis debe tomarse según lo previsto. El comprimido no debe partirse en un intento de proporcionar una fracción de dosis de un comprimido.

Trituración de comprimidos

Para los pacientes que no puedan tragar comprimidos enteros, deben utilizarse otros productos en forma de gránulos para suspensión oral. Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxabán, éstas podrían proporcionarse triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrándolo por vía oral.

El comprimido triturado puede administrarse a través de una sonda de alimentación nasogástrica o gástrica (véanse las secciones 5.2 y 6.6).

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 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, 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).

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis de venas y senos cerebrales que padecen una infección del SNC (ver sección 5.1). El riesgo de hemorragia debe evaluarse cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxabán.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos 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).

Rivaroxaban Polpharma no está recomendado en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o

grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

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. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes tanto de CYP3A4 como de P-gp (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 tromboprofilaxis 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 fibrilación auricular no valvular que se someten a PCI con colocación de stent

Están disponibles los datos clínicos de un estudio de intervención con el objetivo principal de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a PCI con colocación de stent.

Los datos sobre eficacia en esta población son limitados (véanse las secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para dichos pacientes con antecedentes de ictus/ataque isquémico transitorio (AIT).

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 tromboprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de 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 y debe sopesarse frente a la urgencia de un procedimiento diagnóstico.

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 adultos 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. No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras reciben rivaroxabán. En tales casos, suspender el rivaroxabán y considerar un anticoagulante parenteral de acción corta.

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

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacción mencionados a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias de la sección 4.4 deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

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 es 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 ha 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 prevención de sus recurrencias	6.790	Día 1-21: 30 mg Desde el día 22: 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 de 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 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	28 por 100 paciente-años	2,5 por 100 paciente-años

valvular		
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, 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, 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				Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente

(incl. aumento de creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre)				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.

Población pediátrica

Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios de fase II y uno de fase III abiertos, activos y controlados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años. Los resultados de seguridad fueron en general similares entre rivaroxabán y el comparador en los distintos grupos de edad pediátrica. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxabán fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación está limitada por el pequeño número de pacientes. En los pacientes pediátricos, se notificaron con mayor frecuencia cefalea (muy frecuente, 16,7 %), fiebre (muy frecuente, 11,7 %), epistaxis (muy frecuente, 11,2 %), vómitos (muy frecuente, 10,7 %), taquicardia (frecuente, 1,5 %), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5 %) y aumento de la bilirrubina conjugada (poco frecuente, 0,7 %) en comparación con los adultos. En consonancia con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6 % (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia postcomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6 %) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

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 en adultos 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”). Los datos disponibles sobre niños son limitados. 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 en adultos, sin embargo, no se dispone de datos a dosis supratrapéuticas en niños.

Se encuentra disponible un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán para adultos, pero no se ha establecido en niños (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 en adultos. La semivida en niños estimada mediante modelos de farmacocinética poblacional (popPK) es más corta (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 hemafés 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 adultos y en niños 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 adultos que reciben rivaroxabán. No existe experiencia sobre el uso de estos agentes en niños 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).

Población pediátrica

La PT (reactivo de neoplastina), el aPTT y el ensayo anti-Xa (con una prueba cuantitativa calibrada) muestran una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas en niños. La correlación entre el anti-Xa y las concentraciones plasmáticas es lineal con una pendiente cercana a 1. Pueden producirse discrepancias individuales con valores de anti-Xa más altos o más bajos en comparación con las concentraciones plasmáticas correspondientes. No hay necesidad de monitorización rutinaria de los parámetros de coagulación durante el tratamiento clínico con rivaroxaban. Sin embargo, si está clínicamente indicado, las concentraciones de rivaroxaban pueden medirse mediante pruebas cuantitativas calibradas anti- Factor Xa en mcg/L (ver Tabla 13 en la sección 5.2 para los rangos de concentraciones plasmáticas de rivaroxaban observadas en niños). Debe tenerse en cuenta el límite inferior de las cuantificaciones cuando se utilice la prueba anti-Xa para cuantificar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en niños. No se ha establecido ningún umbral de eficacia o seguridad.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

En el estudio pivotal doble ciego ROCKET AF se aleatorizaron 14.264 pacientes para recibir 20 mg de rivaroxabán una vez al día (15 mg de rivaroxabán una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0). La mediana del tiempo en tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses.

El 34,9 % de los pacientes recibió tratamiento con ácido acetilsalicílico y el 11,4 % con antiarrítmicos de clase III, incluida amiodarona.

Rivaroxabán fue no inferior a warfarina para la variable principal de eficacia compuesta de ictus y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central. En la población por protocolo y durante el tratamiento se observó ictus o embolia sistémica en 188 pacientes tratados con rivaroxabán (1,71 % anual) y en 241 pacientes tratados con warfarina (2,16 % anual) (HR 0,79;

IC 95 %, 0,66-0,96; $P < 0,001$ para no inferioridad). Entre todos los pacientes aleatorizados y analizados por intención de tratar, el número de pacientes que sufrieron eventos primarios fue de 269 en el caso de rivaroxabán (2,12 % anual) y de 306 en los tratados con warfarina (2,42 % anual) (HR 0,88; IC 95 %, 0,74-1,03; $P < 0,001$ para no inferioridad; $P = 0,117$ para superioridad).

Los resultados para las variables secundarias analizadas en orden de importancia en el análisis de intención por tratar se muestran en la tabla 4.

En los pacientes del grupo tratado con warfarina, los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico de entre 2,0 y 3,0 un promedio del 55 % del tiempo (mediana, 58 %; rango intercuartil, 43 a 71). El efecto de rivaroxabán no difirió según el grado de control del TTR (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0-3,0) de los centros en los cuartiles con igual tamaño ($P = 0,74$ para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el Hazard Ratio (HR) de rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,74 (IC 95 %: 0,49-1,12).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (episodios de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante) fueron similares en ambos grupos de tratamiento (ver Tabla 5).

Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio de fase III ROCKET AF

Población del estudio	Análisis ITT de la eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular		
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	HR (IC 95 %) valor de p, prueba de superioridad
Ictus y embolia sistémica sin afectación del SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Ictus, embolia sistémica sin afectación del SNC y muerte vascular	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Ictus, embolia sistémica sin afectación del SNC, muerte vascular e infarto de miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Ictus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Embolia sistémica sin afectación del SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Infarto de miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tabla 5: Resultados de seguridad del estudio de fase III ROCKET AF

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular ^(a)		
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Hazard ratio (IC 95 %) valor de p
Hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Acontecimientos hemorrágicos mayores	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Muerte causada por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Hemorragia en órgano crítico*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007

Hemorragia intracraneal*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Descenso de hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Mortalidad por cualquier causa	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Población de seguridad, durante el tratamiento

* Nominalmente significativo

Además del estudio de fase III ROCKET AF, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, de un solo brazo, posautorización, no intervencionista, abierto (XANTUS) con adjudicación central de resultados, incluyendo acontecimientos tromboembólicos y hemorragia mayor. Se reclutaron 6.704 pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención del ictus y de la embolia sistémica fuera del sistema nervioso central (SNC) en condiciones de práctica clínica. En XANTUS, la puntuación media de CHADS2 fue 1,9 y la de HAS-BLED fue de 2,0, en comparación con la puntuación media de CHADS2 y HAS-BLED de 3,5 y 2,8, respectivamente, en ROCKET AF. Se produjo hemorragia mayor en 2,1 por 100 paciente-años. Se notificó hemorragia mortal en 0,2 por 100 pacientes-años y hemorragia intracraneal en 0,4 por 100 pacientes-años. Se registró ictus o embolia sistémica fuera del SNC en 0,8 por 100 paciente-años.

Estas observaciones 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 162.000 pacientes de cuatro países, se prescribió rivaroxabán para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. La tasa de ictus isquémico fue de 0,70 (IC del 95 %: 0,44-1,13) por 100 pacientes-año. 100 pacientes-año. Las hemorragias con hospitalización se produjeron con unas tasas por 100 pacientes-año de 0,43 (IC 95%: 0,31 - 0,59) por hemorragia intracraneal, 1,04 (IC 95 %: 0,65 - 1,66) por hemorragia gastrointestinal, 0,41 (IC 95 %: 0,41 - 1,13) por accidente cerebrovascular isquémico gastrointestinal, 0,41 (IC 95 %: 0,31 - 0,53) para hemorragia urogenital y 0,40 (IC 95 %: 0,25 - 0,65) para otras hemorragias.

Pacientes sometidos a cardioversión

Se realizó un estudio exploratorio aleatorizado, prospectivo, abierto, multicéntrico con evaluación ciega de las variables (X-VERT) en 1.504 pacientes (con y sin tratamiento anticoagulante oral previo) con fibrilación auricular no valvular programada para cardioversión, para comparar rivaroxabán vs. dosis ajustadas de AVK (aleatorización 2:1), para la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Se utilizaron dos estrategias: cardioversión guiada por ETE (de 1 a 5 días de pre-tratamiento) o cardioversión convencional (mínimo tres semanas de pre-tratamiento). Se produjeron acontecimientos en la variable principal de eficacia (compuesta por todos los ictus, ataque isquémico transitorio, embolia sistémica fuera del SNC, infarto de miocardio y muerte cardiovascular) en 5 pacientes (0,5 %) en el grupo de rivaroxabán (n=978) y 5 pacientes (1,0 %) en el grupo de AVK (n=492; RR 0,50; IC 95 %: 0,15-1,73; población ITT modificada). Se produjeron acontecimientos en la variable principal de seguridad (hemorragia mayor) en 6 (0,6 %) y 4 (0,8 %) pacientes en el grupo de rivaroxabán (n=988) y AVK (n=499), respectivamente (RR 0,76; IC 95 % 0,21-2,67; población de seguridad). Este estudio exploratorio mostró una eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento con rivaroxabán y con AVK en la cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a PCI con colocación de stent

Se realizó un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico (PIONEER AF-PCI) en 2.124 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a PCI con colocación de stent para enfermedad aterosclerótica primaria para comparar la seguridad de dos regímenes de rivaroxabán y un régimen de AVK. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una forma 1:1:1 para una terapia general de 12 meses. Los pacientes con antecedentes de ictus o AIT fueron excluidos.

El grupo 1 recibió rivaroxabán 15 mg una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min) más inhibidor de P2Y12. El grupo 2 recibió 2,5 mg de rivaroxabán dos veces al día más DAPT (terapia antiplaquetaria dual, es decir, clopidogrel 75 mg [o inhibidor alternativo de P2Y12] más dosis bajas de ácido acetilsalicílico [AAS]) durante 1, 6 o 12 meses seguido de 15 mg de rivaroxabán (o 10 mg para sujetos con aclaramiento de creatinina 30-49 ml / min) una vez al día más dosis bajas de AAS. El grupo 3 recibió AVK ajustada a la dosis más DAPT durante 1, 6 o 12 meses seguido de AVK ajustada a la dosis más baja de AAS.

El criterio de valoración principal de seguridad, eventos hemorrágicos clínicamente significativos, se produjo en 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) y 167 (24,0 %) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC 95 % 0,47-0,76; $p < 0,001$ y HR 0,63; IC 95 % 0,50-0,80; $p < 0,001$, respectivamente). El criterio de valoración secundario (compuesto de eventos cardiovasculares, muerte CV, infarto de miocardio o ictus) se produjo en 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) y 36 (5,2 %) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada uno de los regímenes de rivaroxabán mostró una reducción significativa en los eventos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con el régimen de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una ICP con colocación de stent. El objetivo principal de PIONEER AF-PCI fue evaluar la seguridad. Los datos sobre la eficacia (incluidos los eventos tromboembólicos) en esta población son limitados.

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 a 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 6) rivaroxabán demostró ser no inferior a enoxaparina/AVK para la variable principal de eficacia ($p < 0,0001$ (prueba de no inferioridad); 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 6: 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 7) 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 Hazard Ratio 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 7: 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; Hazard Ratio pre-especificado de 2,0); Hazard Ratio: 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 8).

Tabla 8: 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 9), 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 9: 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 10), 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 10: 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 hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)**	53 (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.

Población pediátrica

Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de TEV en pacientes pediátricos

Un total de 727 niños con TEV agudo confirmado, de los cuales 528 recibieron rivaroxabán, fueron estudiados en 6 estudios pediátricos multicéntricos abiertos. La dosificación ajustada al peso corporal en pacientes desde el nacimiento hasta menores de 18 años dio lugar a una exposición a rivaroxabán similar a la observada en pacientes adultos con TVP tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día, como se confirmó en el estudio de fase III (ver sección 5.2).

El estudio de fase III EINSTEIN Junior fue un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, activo-controlado y abierto en 500 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta 18 años) con TEV agudo confirmado. Había 276 niños de 12 a 18 años, 101 niños de 6 a 12 años, 69 niños de 2 a 6 años y 54 niños < 2 años.

El TEV índice se clasificó como TEV relacionado con catéter venoso central (TEV-CVC; 90/335 pacientes en el grupo de rivaroxabán, 37/165 pacientes en el grupo de comparación), trombosis de venas y senos cerebrales (TSVC; 74/335 pacientes en el grupo de rivaroxabán, 43/165 pacientes en el grupo de comparación) y todas las demás, incluidas TVP y EP (TEV no relacionada con catéter venoso central; 171/335 pacientes en el grupo de rivaroxabán, 85/165 pacientes en el grupo de comparación). La presentación más frecuente de la trombosis índice en niños de 12 a 18 años fue el TEV no relacionado con CVC en 211 (76,4 %); en niños de 6 a 12 años y de 2 a 6 años fue la TSCV en 48 (47,5%) y 35 (50,7%), respectivamente y en niños menores de 2 años fue TVE -CVC en 37 (68,5 %). No hubo niños < 6 meses con TSVC en el grupo de rivaroxabán. 22 de los pacientes con TSVC tenían una infección del SNC (13 pacientes en el grupo rivaroxabán y 9 pacientes en el grupo comparador).

El TEV fue provocado por factores de riesgo persistentes, transitorios o tanto persistentes como transitorios en 438 (87,6 %) niños.

Los pacientes recibieron tratamiento inicial con dosis terapéuticas de HNF, HBPM o fondaparinux durante al menos 5 días, y fueron aleatorizados 2:1 para recibir dosis ajustadas al peso corporal de rivaroxabán o del grupo comparador (heparinas, AVK) durante un período de tratamiento del estudio principal de 3 meses (1 mes para niños < 2 años con TEV-CVC). Al final del periodo de tratamiento del estudio principal, se repitió la prueba de diagnóstico por imagen obtenida al inicio, si era clínicamente factible. El tratamiento del estudio podía interrumpirse en ese momento o, a discreción del investigador, continuarse hasta 12 meses (para niños < 2 años con TEV-CVC, hasta 3 meses) en total.

La variable primaria de eficacia fue la TEV recurrente sintomática. El resultado primario de seguridad fue la combinación de hemorragia grave y hemorragia no grave clínicamente relevante (HNGCR). Todos los resultados de eficacia y seguridad fueron adjudicados de forma centralizada por un comité independiente cegado para la asignación del tratamiento. Los resultados de eficacia y seguridad se muestran en las tablas 11 y 12 a continuación.

Se produjeron TEV recurrentes en el grupo de rivaroxabán en 4 de 335 pacientes y en el grupo de comparación en 5 de 165 pacientes. La combinación de hemorragia grave y HNGCR se notificó en 10 de 329 pacientes (3 %) tratados con rivaroxabán y en 3 de 162 pacientes (1,9 %) tratados con el comparador. Se notificó un beneficio clínico neto (TEV recurrente sintomática más eventos hemorrágicos mayores) en el

grupo de rivaroxabán en 4 de 335 pacientes y en el grupo comparador en 7 de 165 pacientes. La normalización de la carga de trombos en la repetición de imágenes se produjo en 128 de 335 pacientes con tratamiento con rivaroxabán y en 43 de 165 pacientes del grupo de comparación. En general, estos resultados fueron similares entre los grupos de edad. Hubo 119 (36,2 %) niños con alguna hemorragia emergente del tratamiento en el grupo de rivaroxabán y 45 (27,8 %) niños en el grupo de comparación.

Tabla 11: Resultados de eficacia al final del periodo de tratamiento principal

Evento	Rivaroxabán N=335*	Comparador N=165*
TEV recurrente (resultado primario de eficacia)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % - 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % - 6,6 %)
Compuesto: TEV recurrente sintomática + deterioro asintomático en la repetición de imágenes	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % - 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % - 7,6 %)
Compuesto: ETV recurrente sintomática + deterioro asintomático + sin cambios en la repetición de imágenes	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % - 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % - 17,4 %)
Normalización en la repetición de imágenes	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % - 33,0 %)
Compuesto: ETV recurrente sintomática + hemorragia grave (beneficio clínico neto)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % - 8,4 %)
Embolia pulmonar mortal o no mortal	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % - 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % - 3,1 %)

* FAS= conjunto de análisis completo, todos los niños aleatorizados

Tabla 12: Resultados de seguridad al final del periodo de tratamiento principal

	Rivaroxabán N=329*	Comparador N=162*
Compuesto: Hemorragia grave + HNGCR (resultado primario de seguridad)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % - 5,3 %)
Hemorragia grave	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % - 4,3 %)
Cualquier hemorragia emergente del tratamiento	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* SAF= conjunto de análisis de seguridad, todos los niños aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del medicamento en estudio.

El perfil de eficacia y seguridad de rivaroxabán fue muy similar en la población pediátrica con TEV y en la población adulta con TVP/EP; sin embargo, la proporción de sujetos con hemorragia fue mayor en la población pediátrica con TEV que en la población adulta con TVP/EP.

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

La siguiente información se basa en los datos obtenidos en adultos.

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. En 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.

Población pediátrica

Los niños recibieron rivaroxabán en comprimidos o suspensión oral durante o inmediatamente después de la ingesta de alimentos o comida y con una cantidad normal de líquido para garantizar una dosificación fiable en niños. Al igual que en los adultos, el rivaroxabán se absorbe fácilmente tras su administración oral en forma de comprimido o gránulos para suspensión oral en niños. No se observaron diferencias en la tasa de absorción ni en el grado de absorción entre el comprimido y los gránulos para suspensión oral. No se dispone de datos de PK tras la administración intravenosa a niños, por lo que se desconoce la biodisponibilidad absoluta de rivaroxabán en niños. Se observó una disminución de la biodisponibilidad

relativa para dosis crecientes (en mg/kg de peso corporal), lo que sugiere limitaciones de absorción para dosis más altas, incluso cuando se toman junto con alimentos.

Rivaroxabán 15 mg comprimidos debe tomarse con la alimentación o con alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas en adultos 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.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre la unión a proteínas plasmáticas de rivaroxabán específicos para niños. No se dispone de datos de PK tras la administración intravenosa de rivaroxabán a niños. La V_{ss} estimada mediante modelización PK poblacional en niños (rango de edad de 0 a 18 años) tras la administración oral de rivaroxabán depende del peso corporal y puede describirse con una función alométrica, con una media de 113 L para un sujeto con un peso corporal de 82,8 kg.

Biotransformación y eliminación

En adultos, 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.

Población pediátrica

No se dispone de datos de metabolismo específicos para niños. No se dispone de datos de PK tras la administración intravenosa de rivaroxabán a niños. La CL estimada mediante modelización PK poblacional en niños (rango de edad de 0 a 18 años) tras la administración oral de rivaroxabán depende del peso corporal y puede describirse con una función alométrica, con una media de 8 L/h para un sujeto con un peso corporal de 82,8 kg. Los valores medios geométricos de las semividas de disposición ($t_{1/2}$) estimados mediante modelización PK poblacional disminuyen con la edad y oscilaron entre 4,2 h en adolescentes y aproximadamente 3 h en niños de 2 a 12 años, hasta 1,9 y 1,6 h en niños de 0,5-2 años y menos de 0,5 años, respectivamente.

Poblaciones especiales

Sexo

En adultos, no hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres. Un análisis exploratorio no reveló diferencias relevantes en la exposición al rivaroxabán entre niños y niñas.

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

En adultos, 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. En los niños, el rivaroxabán se dosifica en función del peso corporal. Un análisis exploratorio no reveló un impacto relevante del bajo peso o la obesidad en la exposición al rivaroxabán en niños.

Origen étnico

En adultos, 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.

Un análisis exploratorio no reveló diferencias interétnicas relevantes en la exposición al rivaroxabán entre los niños japoneses, chinos o asiáticos fuera de Japón y China en comparación con la población pediátrica general respectiva.

Insuficiencia hepática

Los pacientes cirróticos adultos 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).

No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

En adultos, 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).

No se dispone de datos clínicos en niños de 1 año o mayores con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²).

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.

En los pacientes pediátricos con TEV aguda que recibieron rivaroxabán ajustado al peso corporal, con una exposición similar a la de los pacientes adultos con TVP que recibieron una dosis de 20 mg una vez al día, las concentraciones medias geométricas (intervalo del 90 %) en los intervalos de tiempo de muestreo que representan aproximadamente las concentraciones máximas y mínimas durante el intervalo de dosis se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Resumen estadístico (media geométrica [intervalo del 90 %]) de las concentraciones plasmáticas estables de rivaroxabán (mcg/l) por régimen de dosificación y edad

Intervalos de tiempo								
o.d.	N	12 - 18 años	N	6 - 12 años				
2,5-4h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b,i,d,	N	6 - 12 años	N	2 - 6 años	N	0,5 - 2 años		
2,5-4h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n,c,		
10-16h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n,c,-n,c,)		
t,i,d,	N	2 - 6 años	N	Nacimiento - 2 años	N	0,5 - 2 años	N	Nacimiento - < 0,5 años
0,5-3h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = una vez al día, b.i.d. = dos veces al día, t.i.d. tres veces al día, n.c. = no calculado.

Los valores por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyeron por 1/2 LLOQ para el cálculo de las estadísticas (LLOQ = 0,5 mcg/l).

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 la indicación prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular 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). 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 dosis que fueron tóxicas para las madres.

Rivaroxaban se probó en ratas jóvenes hasta 3 meses de tratamiento a partir del día postnatal 4, mostrando un aumento no relacionado con la dosis de la hemorragia periinsular. No se observaron indicios de toxicidad específica en órganos diana.

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 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

Blísteres de aluminio transparente//PVC/PVDC en cartones con 10, 14, 28, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede 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 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

85682

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/>