FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivaroxabán Combix 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Rivaroxabán Combix 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rivaroxabán Combix 15 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de rivaroxabán.

Rivaroxabán Combix 20 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rivaroxabán.

Excipiente con efecto conocido:
Rivaroxabán Combix 15 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 27 mg de lactosa, ver sección 4.4.
Rivaroxabán Combix 20 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 36 mg de lactosa, ver sección 4.4.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Rivaroxabán Combix 15 mg: Comprimidos recubiertos con película de color rojo a marrón, redondos, biconvexos y lisos por ambas caras. El diámetro del comprimido es aproximadamente de 5,65 mm.

Rivaroxabán Combix 20 mg: Comprimidos recubiertos con película de color rojo a marrón, redondos, biconvexos, ranurado en una de las caras y liso por la otra cara.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales. El diámetro del comprimido es aproximadamente de 6,40 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 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.)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Prevención del ictus y de la embolia sistémica
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 (ver 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 una dosis olvidada.

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

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

Cuando se indica la prevención prolongada de TVP y EP recurrentes (después de completar al menos 6 meses de terapia para TVP o EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. En los pacientes cuyo riesgo de TVP o EP recurrentes es considerado alto, como aquellos con comorbilidades complicadas, o que han desarrollado TVP o EP recurrentes en prevención prolongada con Rivaroxabán 10 mg una vez al día, una dosis de 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	Día 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, se encuentra disponible un envase de inicio del tratamiento de las primeras 4 semanas de Rivaroxabán para el tratamiento de la 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. Al día siguiente, el paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día, conforme se recomienda.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En el caso de pacientes tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, se debe interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar la terapia con Rivaroxabán cuando el índice internacional normalizado (INR) sea ≤ 3,0.

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con este medicamento cuando el valor del índice internacional normalizado (INR) sea ≤ 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 este medicamento a AVK. Debe garantizarse anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Cabe señalar que este medicamento puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambien de este medicamento a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥2,0.

Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis y siempre antes de la siguiente dosis de este medicamento. Una vez interrumpido el tratamiento con este medicamento, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis (véanse las secciones 4.5 y 5.2).

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

Cambio de Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales
La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de este medicamento.

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

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

- Para 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 (ver 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.
  A partir de entonces, cuando la dosis recomendada sea de 20 mg una vez al día, se debe considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día, si el riesgo evaluado de sangrado en el paciente supera el riesgo de TVP y EP recurrentes. La recomendación para el uso de 15 mg se basa

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

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

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

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

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

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

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

Pacientes sometidos a cardioversión
El tratamiento con rivaroxabán 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 (ver secciones 5.1 y 5.2). En todos los pacientes, se debe confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado rivaroxabán 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 sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent
Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de 10 mg rivaroxabán una vez al día (o 10 mg de rivaroxabán una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent (ver secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración Vía oral.

Los comprimidos de Rivaroxabán deben tomarse con alimentos (véase la sección 5.2).

Trituración de los comprimidos
Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de rivaroxabán puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento. El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica (ver las secciones 5.2 y 6.6).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso
Rivaroxabán es para uso por vía oral. Se debe aconsejar 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 la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto. El comprimido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del comprimido.

4.3. Contraindicaciones

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

Hemorragia activa, clínicamente significativa.

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

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

Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (véase la sección 5.2).
Embarazo y lactancia (véase la sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

<u>Riesgo de hemorragia</u>
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.

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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

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

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

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

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

Interacción con otros medicamentos
No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia (véase la sección 4.5).

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico 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 enfermedades malignas pueden tener 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.
El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia (ver sección 4.3).

Pacientes con válvulas protésicas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 antifosfolipídico
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 sometidos a ICP con colocación de stent
Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente 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.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 recubierto con película; esto es, esencialmente "exento de sodio"

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp
La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces/2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces/1,6 veces de la Cmax 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 Cmax. 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 Cmax 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax media. La interacción con fluconazol es probable, no clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en los pacientes de alto riesgo. (respecto de los sujetos con insuficiencia renal: véase la sección 4.4).

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

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). Enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.
Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (véanse las secciones 4.3 y 4.4).

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria
No se observó una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.
No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.
Clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

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

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

Warfarina
Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.
Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que warfarina no afecta a estas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en trece estudios pivotales de fase III (ver Tabla 1). 71 En total, 69.608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios 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 TVP, EP y prevención de sus recurrencias	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg o 10 mg respectivamente, co- administrada con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido EAC/EAP	18.244	5 mg co-administrada con AAS o 10 mg solo	47 meses
	3.256**	5 mg co-administrada con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxabán
** Del estudio VOYAGER PAD.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 paciente- años	2,5 por 100 paciente- años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA	22 por 100 paciente- años	1,4 por 100 paciente- años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido EAC/EAP	6,7 por 100 paciente- años	0,15 por 100 paciente años**
	8,38 por 100 pacientes-años#	0,74 por 100 pacientes-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 una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.
# Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas
Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán 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 (≥ 1/10) frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
muy raras (< 1/10.000)
frecuencia no conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Todas las reacciones adversas observadas en pacientes en ensayos clínicos de fase III o mediante el uso posterior a la comercialización*

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Anemia (incl. Respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado)[A], trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen 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				
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 hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada[A], GGT	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	elevada[A]	lesión traumática 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/ necrolisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades[A]	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia[B]), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión, nefropatía relacionada con anticoagulantes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre[A], edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado[A]		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada[A], Lipasa elevada[A], amilasa elevada[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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[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 una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos en estudios de fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar 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 e insuficiencia renal debida a la hipoperfusión, o 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
La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxabán y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. 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 es limitada por el pequeño número de pacientes. En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, 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 bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población 76 adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la limitada absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.
No se encuentra disponible un agente de reversión específico que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia
En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxabán, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxabán tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas (ver sección 5.2). Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.
Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, debería plantearse la administración de un agente procoagulante de reversión específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o factor VIIa recombinante (r- FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en pacientes que reciben rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación (ver sección 5.1).

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

concentración valle (8-16 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para la dosis de 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 seg. y para la dosis de 20 mg una vez al día (18-30 h después de la toma del comprimido) variaron de 13 a 20 seg.

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

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxabán en adultos sanos (n=22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastina) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores (véase la sección 4.9).
El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán en la práctica clínica.

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

Eficacia clínica y seguridad

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 un ictus o embolia sistémica 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cuartil más alto con respecto al control de los centros, el HR de rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,74 (IC 95%, 0,49 a 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 la 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 de 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 valvulara)**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pauta de 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 de 2,0 a 3,0)** **Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)**	**HR (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
Hemorragia mayor	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 6.785 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, las puntuaciones medias de CHADS2 y HAS-BLED fueron ambas 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 pacientes-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 pacientes- años.

Estas observaciones en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 sometidos a ICP con colocación de stent
Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico (PIONEER AF-PCI) en 2.124 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a ICP con colocación de stent por enfermedad aterosclerótica primaria, para comparar la seguridad de dos pautas de tratamiento de rivaroxabán y una de AVK. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 durante un total de 12 meses de tratamiento. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de ictus o AIT.

El grupo 1 recibió 15 mg de rivaroxabán una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) más un inhibidor del P2Y12. El grupo 2 recibió 2,5 mg de rivaroxabán dos veces al día más DTAP (doble tratamiento antiagregante plaquetario, es decir, 75 mg de clopidogrel (o inhibidor del P2Y12 alternativo) más ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas) durante 1, 6 ó 12 meses, seguido de 15 mg de rivaroxabán (o 10 mg en sujetos con aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) una vez al día más AAS en dosis bajas. El Grupo 3 recibió dosis ajustadas de AVK más DTAP durante 1, 6 ó 12 meses, seguido de dosis ajustadas de AVK más AAS en dosis bajas.

La variable primaria de seguridad, los acontecimientos 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). La variable secundaria (compuesto de acontecimientos cardiovasculares, muerte CV, IM o ictus) ocurrió en 41 (5,9%), 36 (5,1%) y 36 (5,2%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada una de las pautas de rivaroxabán mostró una reducción significativa de los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con la pauta 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 acontecimientos tromboembólicos) en esta población son limitados.

Tratamiento de la TVP, de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP
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 tres estudios clínicos de fase III aleatorizados y controlados (Einstein DVT, Einstein EP, Einstein Extension y Einstein Choice) se estudiaron más de 9.400 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 ó 12 meses, dependiendo del criterio clínico del investigador.
Para el tratamiento inicial de la TVP aguda, se administró 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante 3 semanas y a continuación, 20 mg de rivaroxabán 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 ó 12 meses, en función del juicio clínico del investigador.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para el tratamiento inicial de EP aguda, se administró 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. Esta pauta fue seguida por 20 mg de rivaroxabán una vez al día.

En los dos estudios Einstein DVT y Einstein PE, el tratamiento comparador fue enoxaparina administrada durante al menos cinco días, en combinación con un antagonista de la vitamina K hasta que el TP/INR estuviera en rango terapéutico (≥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 ó 12 meses en pacientes que previamente habían completado un periodo de 6 a 12 meses de tratamiento por TEV, en función del criterio clínico del investigador. Se comparó 20 mg de rivaroxabán 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, definida 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 20 mg de rivaroxabán una vez al día y 10 mg de rivaroxabán 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/antagonista de la vitamina K (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 TTR (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	**Rivaroxabána) 3, 6 ó 12 meses N=1.731**	**Enoxaparina/AVKb) 3, 6 ó 12 meses N=1.718**
TEV sintomático recurrente*	36 (2,1%)	51 (3,0%)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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%)
Eventos hemorrágicos mayores	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg de rivaroxabán 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 eventos de sangrado mayor) se reportó con un HR de 0,849 ((IC del 95%: 0,633 a 1,139), valor nominal de p=0,275). Los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico de una media de 63% del tiempo para la duración media del tratamiento de 215 días, y el 57%, 62% y 65% del tiempo en los grupos de duración prevista de 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 superior de acuerdo con el centro, el HR con rivaroxabán en comparación con warfarina fue 0,642 (IC 95%: 0,277- 1,484).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (eventos 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 (eventos 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	**Rivaroxabána) 3, 6 ó 12 meses N=2.419**	**Enoxaparina/AVKb) 3, 6 ó 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%)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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%)
Eventos hemorrágicos mayores	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg de rivaroxabán una vez al día.
b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK.
* p <0,0026 (no-inferioridad; HR pre-especificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749-1,684).

Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y PE (ver Tabla 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 o EP sintomáticas agudas**	
Pauta de tratamiento y duración	**Rivaroxabána) 3, 6 ó 12 meses N=4.150**	**Enoxaparina/AVKb) 3, 6 ó 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%)
Eventos hemorrágicos mayores	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg de rivaroxabán 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 eventos 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 20 mg de rivaroxabán 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 del tratamiento	**Rivaroxabána) 6 ó 12 meses N=602**	**Placebo 6 ó 12 meses N=594**
TEV recurrente y sintomático*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurrente y sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurrente y sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP mortal/Muerte en la que no se puede descartar EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Hemorragia mayor	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) 20 mg de rivaroxabán una vez al día.
***** p<0,0001 (superioridad), HR: 0,185 (0,087-0,393).

En el estudio Einstein Choice (ver Tabla 10), 20 mg y 10 mg de rivaroxabán 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 20 mg y 10 mg de rivaroxabán 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 o 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 se puede descartar EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recurrente, IM, ictus o embolia sistémica no SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hemorragia mayor	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) 20 mg de rivaroxabán una vez al día frente a 100 mg de AAS una vez al día; HR=0,34 (0,20-0,59).

** p<0,001 (superioridad) 10 mg de rivaroxabán una vez al día frente a 100 mg de AAS una vez al día; HR=0,26 (0,14-0,47).

\+ 20 mg de rivaroxabán una vez al día frente a 100 mg de AAS una vez al día; HR=0,44 (0,27- 0,71), p=0,0009 (nominal).

++ 10 mg de rivaroxabán una vez al día frente a 100 mg de AAS 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 cocientes de riesgos (hazard ratios) 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.

Pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo de alto riesgo

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con rivaroxabán en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de eventos tromboembólicos. 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) 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 Cmax a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg.
Debido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad del 66 % con el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando los comprimidos de 20 mg de rivaroxabán se tomaron junto con alimentos, se observaron aumentos del AUC media del 39 % en comparación con la toma de comprimidos en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada.
Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (véase la sección 4.2).
Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación reciente, rivaroxabán en comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis- dependiente.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada, con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30 y el 40 %.
La absorción de rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29 % y del 56 % en el AUC y la Cmax, 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 Cmax) fue comparable para 20 mg de rivaroxabán, administrado por vía oral como comprimido triturado y mezclado con puré de manzana o diluido con agua, administrado a través de una sonda gástrica y seguido de una comida líquida, en comparación con el comprimido entero. Dado el perfil farmacocinético predecible, proporcional a la dosis de rivaroxabán, los resultados de biodisponibilidad de este estudio son probablemente aplicables a dosis más bajas de rivaroxabán.

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

Biotransformación y eliminación
De la dosis administrada de rivaroxabán, se metaboliza aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.
Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones *in vitro*, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).
Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poblaciones especiales

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Peso corporal

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

Origen étnico

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable a su grupo control de individuales sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxabán estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en un factor de 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a rivaroxabán, lo que produjo una relación farmacocinética/farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Datos farmacocinéticos en pacientes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica
Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de rivaroxabán y varios criterios de valoración PD (inhibición del factor Xa, tiempo de protrombina (TP), TTPa, Heptest) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 5 a 30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió de manera óptima por un modelo Emax. En el caso del TP, por lo general, el modelo de intersección lineal describió mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos usados en el TP, la pendiente varió considerablemente. Con Neoplastin PT, el TP basal fue de aproximadamente 13 seg., y la pendiente fue de, aproximadamente, 3-4 seg/(100 microgramos/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 niños y adolescentes hasta los 18 años

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con una dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.
Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA, a niveles de exposición clínicamente relevantes.
No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxabán (p.ej., complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a las dosis que fueron tóxicas para las madres.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio

Recubrimiento de Rivaxoraban Combix 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Hipromelosa
Macrogol
Óxido de hierro rojo (E172)
Talco
Dióxido de titanio (E 171)

Recubrimiento de Rivaxoraban Combix 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hipromelosa
Macrogol
Óxido de hierro rojo (E172)
Talco
Dióxido de titanio (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Rivaroxabán Combix 15 mg se presenta en blísteres de PVC/PVDC-Al en envases de 28 ó 42 comprimidos.

Rivaroxabán Combix 20 mg se presenta en blísteres de PVC/PVDC-Al en envases de 28 comprimidos.

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 se pueden triturar y suspender en 50 ml de agua y administrarse por medio de una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación gástrica tras confirmar la colocación de la sonda en el estómago. Después, la sonda se debe lavar con agua. Dado que la absorción de rivaroxabán depende del lugar de liberación del principio activo, se debe evitar la administración de rivaroxabán en una localización distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y, por consiguiente, a una menor exposición al principio activo. No se requiere alimentación enteral inmediatamente después de la administración de los comprimidos de 10 mg.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz 2, Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023

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

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios