

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivaroxaban Dr. Reddys 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 30,1 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos de color amarillo claro, redondos y biconvexos (6 mm de diámetro), marcado con un “2.5” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Rivaroxabán, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica sintomática (EAP) con alto riesgo de desarrollar eventos isquémicos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

- SCA

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

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

El tratamiento con rivaroxaban debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del acontecimiento de SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

- EAC/EAP

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

En pacientes después de un procedimiento de revascularización satisfactorio del miembro inferior (quirúrgico o endovascular, incluidos los procedimientos híbridos) debido a una EAP sintomática, el tratamiento no debe iniciarse hasta que se logre la hemostasia (ver sección 5.1).

La duración del tratamiento se debe determinar para cada paciente en base a evaluaciones periódicas y debe tener en cuenta el riesgo de acontecimiento trombóticos frente al riesgo de hemorragia.

- SCA, EAC / EAP

Administración conjunta con terapia antiplaquetaria

Se debe evaluar la continuación de rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día en pacientes que han sufrido un acontecimiento trombótico agudo o que se sometan a una intervención vascular, según el tipo de acontecimiento o intervención y el tratamiento antiplaquetario.

La seguridad y la eficacia de rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día en combinación con un tratamiento antiplaquetario doble se han estudiado en pacientes

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

Dosis olvidadas

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

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxaban

Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxaban, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente podrían estar falsamente elevados después de la toma de rivaroxaban. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban, por lo que no debe utilizarse (ver sección 4.5).

Cambio de tratamiento con rivaroxaban a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxaban a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxaban puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Rivaroxaban a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con rivaroxaban y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxaban y antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxaban, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis (ver secciones 4.5 y 5.2).

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a rivaroxaban

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

Cambio de tratamiento con rivaroxaban a anticoagulante parenteral

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, rivaroxaban se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver secciones 4.3 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

El riesgo de hemorragia aumenta con la edad (ver sección 4.4).

Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Sexo

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Rivaroxaban Dr. Reddys se administra por vía oral. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos (ver secciones 4.5 y 5.2).

Triturado de comprimidos

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

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica una vez se haya confirmado la colocación correcta de la sonda. El comprimido triturado se administrará diluido con una pequeña cantidad de agua a través de la sonda gástrica, procediendo seguidamente a un lavado adicional de la sonda con agua (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

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

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, 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, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver sección 4.5).

Tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT) previos (ver sección 4.4).

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

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con SCA, se ha estudiado la eficacia y seguridad de rivaroxaban 2,5 mg en combinación con las sustancias antiplaquetarias AAS solo o AAS más clopidogrel/ticlopidina.

En pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos con EAC / EAP, se ha investigado la eficacia y seguridad de rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS.

En pacientes después de un procedimiento de revascularización reciente del miembro inferior debido a EAP sintomática, se ha investigado la eficacia y seguridad de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con el agente antiplaquetario AAS solo o AAS más clopidogrel a corto plazo. Si es necesario, la terapia antiplaquetaria dual con clopidogrel debe ser a corto plazo; Debe evitarse la terapia antiplaquetaria dual a largo plazo (ver sección 5.1).

No se ha estudiado el tratamiento en combinación con otras sustancias antiplaquetarias, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor, por lo que no se recomienda este tipo de combinaciones.

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxaban deben ser observados cuidadosamente para detectar cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de rivaroxaban debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes tratados con rivaroxaban a largo plazo además del tratamiento antiagregante único o doble. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina/ hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de rivaroxaban en combinación con la terapia doble antiagregante en pacientes con riesgo aumentado de sangrado conocido debe ser valorado frente al beneficio en cuanto a la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Además, en estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

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

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado

puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban pueden aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxaban debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban, rivaroxaban se debe utilizar con precaución (ver sección 4.5).

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de rivaroxaban 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 por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado (ver sección 4.5 y 5.1).

Los pacientes tratados con rivaroxaban y AAS o con rivaroxaban y agentes plaquetarios sólo deben recibir tratamiento concomitante con AINEs si el beneficio supera el riesgo de hemorragia.

Otros factores de riesgo hemorrágico

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

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

Se debe utilizar con precaución en pacientes con SCA y EAC/EAP:

- ≥ 75 años, si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina. La relación beneficio-riesgo del tratamiento se debe evaluar de forma individual periódicamente.
- con un peso corporal más bajo (< 60 kg), si se administra con AAS solo, o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina.
- Pacientes con EAC con insuficiencia cardíaca sintomática grave. Los datos del estudio indican que estos pacientes pueden beneficiarse menos del tratamiento con rivaroxabán (ver sección 5.1).

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedad maligna 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 que depende de la ubicación del tumor, el tratamiento

antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado con un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxaban. En pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, el uso de rivaroxaban está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con prótesis valvulares

El rivaroxaban no debe usarse para la trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo valvular aórtico transcatóter (RVAT).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxaban proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxaban en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípido.

No se recomiendan los anticoagulantes orales (ACOD) de acción directa que incluyen rivaroxaban / apixaban / edoxabán / dabigatran etexilato en pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados con síndrome antifosfolípido. En particular, para los pacientes que son triple positivos (para los anticoagulantes de lupus, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse con mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC), incluido rivaroxaban, no se recomiendan para pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les diagnostica síndrome antifosfolípido. En particular, para los pacientes triple positivos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con DOAC podría estar asociado con mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con ictus previo y/o AIT

Pacientes con SCA

Rivaroxaban 2,5 mg está contraindicado para el tratamiento del SCA en pacientes con ictus o AIT previos (ver sección 4.3). Se han estudiado pocos pacientes con SCA con un accidente cerebrovascular o AIT previo, pero los datos de eficacia limitados disponibles indican que estos pacientes no se benefician del tratamiento.

Pacientes con CAD/PAD

No se estudiaron pacientes con CAD/PAD con ictus hemorrágico o lacunar previo, o con ictus isquémico no lacunar en el mes anterior (ver sección 4.3).

No se estudiaron pacientes tras procedimientos recientes de revascularización del miembro inferior por EAP sintomática con ictus o AIT previos. Se debe evitar el tratamiento con rivaroxaban 2,5 mg en estos pacientes que reciben terapia antiplaquetaria dual.

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 acontecimientos 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 urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No hay experiencia clínica con el uso de Rivaroxaban 2,5 mg y agentes antiplaquetarios en estas situaciones. Los inhibidores de la agregación plaquetaria deben suspenderse según lo sugerido por la información de prescripción del fabricante.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo (ver sección 5.2). Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

Se deben dejar de administrar los inhibidores de la agregación plaquetaria, siguiendo las indicaciones en la correspondiente Ficha Técnica.

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 rivaroxaban 2,5 mg por lo menos 12 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si un paciente va a someterse a cirugía electiva y no se desea un efecto antiagregante, se interrumpirá la administración de los inhibidores de la agregación plaquetaria siguiendo las instrucciones de la ficha técnica de cada medicamento.

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 rivaroxaban 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 (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización (ver 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 rivaroxaban 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 acerca de los excipientes

Rivaroxaban Dr. Reddys contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, es decir, 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 rivaroxaban 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 rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la C_{max} media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxaban 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 (ver sección 4.4).

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado. La

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 rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la C_{max} . La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver sección 4.4).

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

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

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

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxaban (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). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver 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 rivaroxaban (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 rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (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 (ver sección 4.4).

INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxaban, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (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 rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban. 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 C_{trough} de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá 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 rivaroxaban 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). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

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

Parámetros de laboratorio

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, Rivaroxaban está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxaban.

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxaban se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Rivaroxaban está contraindicado durante la lactancia (ver 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 rivaroxaban 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 (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rivaroxaban puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente) (ver sección 4.8). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxaban en trece ensayos clínicos de fase III, que incluyeron 34.859 pacientes expuestos a rivaroxaban (ver la tabla 1).

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 estuvieron expuestos a rivaroxaban.

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

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento de la TEV y prevención de la recurrencia de la TEV en recién nacidos a término y niños menores de 18 años tras el inicio del tratamiento anticoagulante estándar.	329	Dosis ajustada al peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día.	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han padecido un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, co-administrada con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAP/EAC	18.244	5 mg administrados conjuntamente con AAS o 10 mg solo	47 meses
	3.256**	5 mg administrados conjuntamente con AAS	42 meses

* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban.

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxaban fueron hemorragias (ver 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 la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8 %).

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios de fase III finalizados en adultos y pacientes pediátricos:

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento de TEV y prevención de la recurrencia de TEV en recién nacidos a término y niños menores de 18 años tras el inicio del tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-año#	0,74 per 100 pacientes-año*** #

* Para todos los estudios de rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó un enfoque selectivo para la recopilación de eventos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

muy raras ($< 1/10.000$)

no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Tabla 3: Todas las reacciones adversas observadas en adultos con el tratamiento y notificadas en los estudios de fase III o por uso postcomercialización* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos

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

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardiacos				
	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 elevada ^A	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	No conocida
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. aumento de creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	aumento de la LDH ^A , aumento de la lipasa ^A , aumento de la amilasa ^A ,			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A			Pseudoaneurisma vascular ^C	

A: observado en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Rivaroxaban 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 posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sección 4.9 Tratamiento de la hemorragia). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando 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 (ver Riesgo de hemorragia en la sección 4.4). 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 intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1.960 mg. En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado cuidadosamente por complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. (ver sección “Tratamiento de la hemorragia”). Debido a la absorción limitada, se espera un efecto techo sin un aumento adicional de la exposición plasmática media a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores.

No se ha establecido un agente de reversión específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán. (consulte el Resumen de las características del producto de andexanet alfa).

Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis de rivaroxaban.

Tratamiento de la hemorragia

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxaban, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxaban 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 el sangrado no puede controlarse con las medidas anteriores, se debe considerar la administración de un agente de reversión del inhibidor del factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, o un agente de reversión de procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado de complejo de protrombina activado (APCC) 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 rivaroxaban. 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 rivaroxaban. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxaban. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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 los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor, 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 entre 13 y 25 seg. (valores basales antes de la intervención 12 a 15 seg.).

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxaban 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 (ver 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 del rivaroxaban. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxaban en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxaban mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa (ver sección 5.2).

Eficacia clínica y seguridad

SCA

El programa clínico de rivaroxaban fue diseñado para demostrar su eficacia en la prevención de muerte de origen cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) o ictus en pacientes con un SCA reciente (infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IAMCEST], infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IAMSEST] o angina inestable [AI]). En el estudio pivotal doble ciego ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15.526 pacientes fueron asignados aleatoriamente de forma 1:1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento: Rivaroxaban 2,5 mg por vía oral dos veces al día, 5 mg por vía oral dos veces al día o placebo dos veces al día, co-administrados con AAS solo o con AAS más una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). Los pacientes con SCA de menos de 55 años debían tener diabetes mellitus o haber padecido

un IM previo. El valor de la mediana del tiempo de tratamiento fue de 13 meses y la duración total del tratamiento fue de casi 3 años. El 93,2% de los pacientes recibieron tratamiento con AAS de forma concomitante más tratamiento con una tienopiridina y el 6,8% sólo AAS. Entre los pacientes que recibieron doble terapia antiagregante, el 98,8% recibieron clopidogrel, un 0,9% ticlopidina y el 0,3% restante prasugrel. Los pacientes recibieron la primera dosis de Rivaroxaban en un mínimo de 24 horas y hasta 7 días (media de 4,7 días) tras ser admitidos en el hospital, pero inmediatamente tras la estabilización del SCA, incluyendo los procedimientos de revascularización y una vez concluido el tratamiento anticoagulante por vía parenteral.

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

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

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

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

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

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente ^{a)}	
	Rivaroxaban 2,5 mg, dos veces al día, N=5.114 n (%) Cociente de riesgos (Hazard Ratio (HR)) (95% IC) valor de p ^{b)}	Placebo N=5.113 n (%)
Muerte de origen cardiovascular, IM o ictus	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Muerte por todas las causas, IM o ictus	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Muerte de origen cardiovascular	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Muerte por todas las causas	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
IM	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)

Ictus	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Trombosis del stent	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

- a) análisis por intención de tratar modificado (para trombosis del stent)
b) vs. placebo; valor de p Log-Rank
* estadísticamente superior
** nominalmente significativo

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

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente sometidos a ICP ^{a)}	
	Rivaroxaban 2,5 mg, dos veces al día, N=3.114 n (%) HR (95% IC) valor de p ^{b)}	Placebo N=3.096 n (%)
Muerte de origen cardiovascular, IM	153 (4,9%) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3%)
Muerte de origen cardiovascular	24 (0,8%) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5%)
Muerte por todas las causas	31 (1,0%) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6%)
IM	115 (3,7%) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6%)
Ictus	27 (0,9%) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7%)
Trombosis del stent	47 (1,5%) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3%)

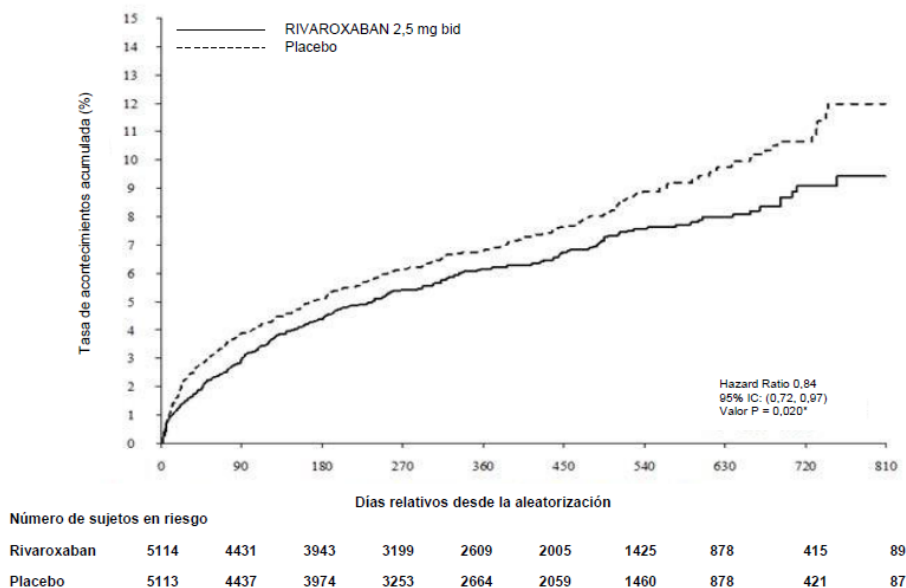
- a) análisis por intención de tratar (para trombosis del stent)
b) vs. placebo; valor de p Log-Rank
** nominalmente significativo

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

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

- a) población de seguridad, con tratamiento b) vs. placebo; valor de p Log-Rank
* estadísticamente significativo

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



EAC/EAP

El estudio de fase III COMPASS (27.395 pacientes, 78,0% hombres, 22,0% mujeres) demostró la eficacia y la seguridad de rivaroxaban en la prevención de la variable combinada de muerte CV, IM e ictus en pacientes con EAC o EAP sintomática con un alto riesgo de acontecimientos isquémicos. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 23 meses y un máximo de 3,9 años.

Se asignó aleatoriamente a sujetos sin una necesidad continua de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones para recibir pantoprazol o placebo. A continuación, todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 para recibir rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día/AAS 100 mg una vez al día, rivaroxaban 5 mg dos veces al día o AAS 100 mg una vez al día solo, así como sus correspondientes placebos.

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

Los pacientes con EAP se habían sometido a intervenciones previas tales como cirugía de derivación o angioplastia transluminal percutánea o amputación de una extremidad o de un pie por arteriopatía o claudicación intermitente con un índice de presión arterial tobillo/brazo < 0,90 y/o estenosis arterial periférica significativa o revascularización carotídea previa o estenosis carotídea asintomática $\geq 50\%$.

Los criterios de exclusión incluían la necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario doble u otro tratamiento antiagregante plaquetario distinto del AAS o tratamiento anticoagulante oral, así como los pacientes con un riesgo alto de hemorragia, o insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección < 30% o de clase III o IV según la clasificación de la New York Heart Association, o un ictus isquémico no lacunar en el mes anterior o antecedentes de ictus hemorrágico o lacunar.

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

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

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

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

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

Población del estudio	Pacientes con EAC/EAP ^{a)}					
	Rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día N = 9.152		AAS 100 mg una vez al día N = 9.126		HR (IC 95%)	Valor de p ^{b)}
Pauta de tratamiento	Pacientes con acontecimientos	KM %	Pacientes con acontecimientos	KM %		
Ictus, IM o muerte de origen CV	379 (4,1%)	5,20%	496 (5,4%)	7,17%	0,76 (0,66; 0,86)	p = 0,00004*
- Ictus	83 (0,9%)	1,17%	142 (1,6%)	2,23%	0,58 (0,44; 0,76)	p = 0,00006
- IM	178 (1,9%)	2,46%	205 (2,2%)	2,94%	0,86 (0,70; 1,05)	p = 0,14458
- Muerte de origen CV	160 (1,7%)	2,19%	203 (2,2%)	2,88%	0,78 (0,64; 0,96)	p = 0,02053
Muerte por todas las causas	313 (3,4%)	4,50%	378 (4,1%)	5,57%	0,82 (0,71; 0,96)	
Isquemia aguda de las extremidades	22 (0,2%)	0,27%	40 (0,4%)	0,60%	0,55 (0,32; 0,92)	

a) análisis por intención de tratar, análisis principal

b) comparado con AAS 100 mg; valor de p Log-Rank

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

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

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

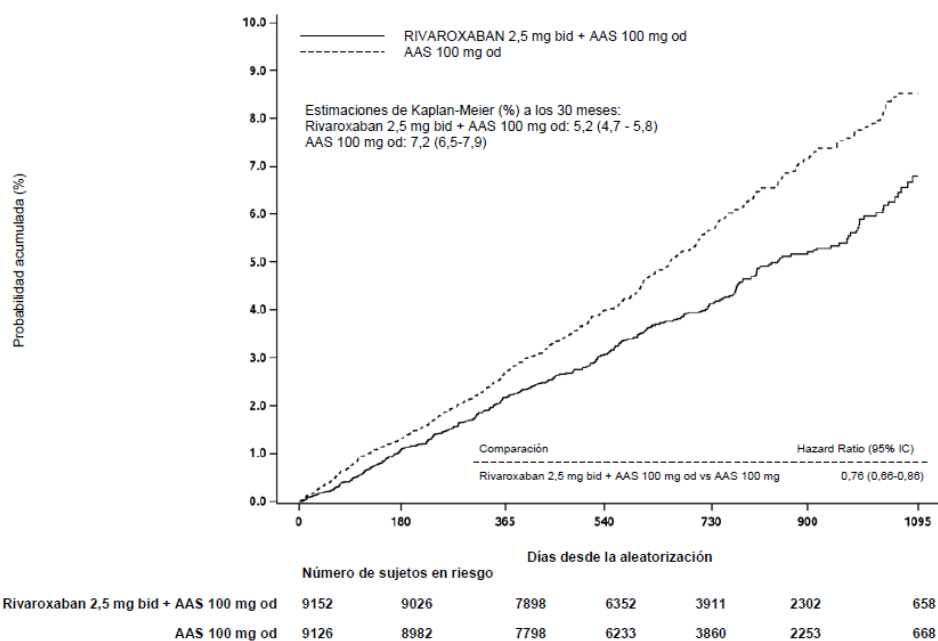
Población del estudio	Pacientes con EAC/EAP ^{a)}		
	Rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día, N = 9.152 n (riesgo acum. %)	AAS 100 mg una vez al día N = 9.126 n (riesgo acum. %)	Hazard Ratio (IC 95%) Valor de p ^{b)}
Hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH	288 (3,9%)	170 (2,5%)	1,70 (1,40; 2,05) p < 0,00001
- Acontecimiento hemorrágico mortal	15 (0,2%)	10 (0,2%)	1,49 (0,67; 3,33) p = 0,32164
- Hemorragia sintomática en órgano crítico (no mortal)	63 (0,9%)	49 (0,7%)	1,28 (0,88; 1,86) p = 0,19679
- Hemorragia en el sitio quirúrgico que requiere reintervención (no mortal, no en órgano crítico)	10 (0,1%)	8 (0,1%)	1,24 (0,49; 3,14) p = 0,65119
- Hemorragia que precisa hospitalización (no mortal, no en órgano crítico, no requiere reintervención)	208 (2,9%)	109 (1,6%)	1,91 (1,51; 2,41) p < 0,00001
- Con estancia nocturna	172 (2,3%)	90 (1,3%)	1,91 (1,48; 2,46) p < 0,00001
- Sin estancia nocturna	36 (0,5%)	21 (0,3%)	1,70 (0,99; 2,92) p = 0,04983
Hemorragia gastrointestinal mayor	140 (2,0%)	65 (1,1%)	2,15 (1,60; 2,89) p < 0,00001
Hemorragia intracraneal mayor	28 (0,4%)	24 (0,3%)	1,16 (0,67; 2,00) p = 0,59858

a) análisis por intención de tratar, análisis principales

b) comparado con AAS 100 mg; valor de p Log-Rank

IC: intervalo de confianza; riesgo acum.: riesgo de incidencia acumulado (estimaciones de Kaplan-Meier) a los 30 meses; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Figura 2: Tiempo transcurrido hasta la primera incidencia de la variable principal de eficacia (ictus, infarto de miocardio, muerte cardiovascular) en el estudio COMPASS



C: intervalo de confianza

Pacientes sometidos a un procedimiento reciente de revascularización de miembro inferior por EAP sintomática

En el ensayo pivotal de fase III doble ciego VOYAGER PAD, 6.564 pacientes sometido con éxito a un procedimiento de revascularización reciente y de la extremidad inferior (quirúrgico o endovascular, incluidos procedimientos híbridos) debido a una EAP sintomática, fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1 a uno de dos grupos de tratamiento antitrombótico: rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con 100 mg de AAS una vez al día, o 100 mg de AAS una vez al día. Se permitió que los pacientes recibieran adicionalmente una dosis estándar de clopidogrel una vez al día durante un máximo de 6 meses. El objetivo del estudio fue demostrar la eficacia y seguridad de rivaroxabán más AAS para la prevención del infarto de miocardio, ictus isquémico, muerte CV, isquemia aguda de extremidades o amputación mayor de etiología vascular en pacientes sometidos con éxito a procedimientos recientes de revascularización de extremidades inferiores debido a EAP sintomática. Se incluyeron pacientes ≥ 50 años con EAP ateroesclerótica de las extremidades inferiores sintomática de moderada a grave documentada, evidenciada por todo lo siguiente: clínicamente (es decir, limitaciones funcionales), anatómicamente (es decir, evidencia de imagen de la EAP distal a la arteria ilíaca externa) y hemodinámicamente (índice tobillo-brazo [ITB] $\leq 0,80$ o índice dedo del pie-brazo [TBI] $\leq 0,60$ para pacientes sin antecedentes de revascularización de la extremidad o ITB $\leq 0,85$ o TBI $\leq 0,65$ para pacientes con antecedentes de revascularización de la extremidad). Se excluyeron los pacientes que necesitaban tratamiento antiplaquetario dual durante > 6 meses, o cualquier tratamiento antiplaquetario adicional que no sea AAS y clopidogrel, o tratamiento anticoagulante oral, así como pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, ictus isquémico o AIT, o pacientes con TFGe < 15 mL / min.

La duración media del seguimiento fue de 24 meses y el seguimiento máximo fue de 4,1 años. La edad media de los pacientes incluidos fue de 67 años y el 17% de la población de pacientes tenía > 75 años. La mediana del tiempo transcurrido desde el procedimiento de revascularización de referencia hasta el inicio del tratamiento del estudio fue de 5 días en la población general (6 días después de la revascularización quirúrgica y 4 días después de la revascularización endovascular, incluyendo los procedimientos híbridos). En general, el 53,0% de los pacientes recibió tratamiento de base con clopidogrel a corto plazo con una mediana de duración de 31 días. De acuerdo con el protocolo del estudio, el tratamiento del estudio podría iniciarse lo antes posible, pero no más tarde de 10 días después del procedimiento de revascularización satisfactorio según los requisitos y una vez que se haya asegurado la hemostasia. Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día fue superior en la reducción de la variable primaria compuesta de infarto de miocardio, ictus isquémico, muerte CV, isquemia aguda de las

extremidades y amputación mayor de etiología vascular en comparación con AAS solo (ver Tabla 9). La variable primaria de seguridad de los episodios hemorrágicos mayores TIMI aumentó en pacientes tratados con rivaroxabán y AAS, sin que aumentaran las hemorragias intracraneales o mortales (ver Tabla 10).

Las variables secundarias de eficacia se probaron en un orden jerárquico preespecificado (ver Tabla 9).

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

Población de estudio	Pacientes sometidos a procedimientos recientes de revascularización del miembro inferior por EAP sintomática ^{a)}		
Pauta de tratamiento	Rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día en combinación con AAS 100 mg una vez al día N=3286 n (riesgo acum. %) ^{c)}	ASA 100 mg una vez al día N=3,278 n (riesgo acum %) ^{c)}	Cociente de riesgo (95% CI) ^{d)}
Variable primaria de eficacia^{b)}	508 (15.5%)	584 (17.8%)	0.85 (0.76;0.96) p = 0.0043 ^{e)*}
- MI	131 (4.0%)	148 (4.5%)	0.88 (0.70;1.12)
- Ictus isquémico	71 (2.2%)	82 (2.5%)	0.87 (0.63;1.19)
- Muerte CV	199 (6.1%)	174 (5.3%)	1.14 (0.93;1.40)
- Isquemia aguda de las extremidades ^{f)}	155 (4.7%)	227 (6.9%)	0.67 (0.55;0.82)
- Amputación mayor de etiología cardiovascular	103 (3.1%)	115 (3.5%)	0.89 (0.68;1.16)
Variable de eficacia secundaria			
Revascularización no planificada de la extremidad de referencia por isquemia recurrente de la extremidad	584 (17.8%)	655 (20.0%)	0.88 (0.79;0.99) p = 0.0140 ^{e)*}
Hospitalización por causa coronaria o periférica (cualquiera de las extremidades inferiores) de carácter trombótico	262 (8.0%)	356 (10.9%)	0.72 (0.62;0.85) p < 0.0001 ^{e)*}
Mortalidad por cualquier causa	321 (9.8%)	297 (9.1%)	1.08 (0.92;1.27)
Acontecimientos de TEV	25 (0.8%)	41 (1.3%)	0.61 (0.37;1.00)

a) conjunto de análisis por intención de tratar, análisis primarios; ICAC adjudicado

b) combinación de IM, accidente cerebrovascular isquémico, muerte CV (muerte CV y causa de muerte desconocida), LPA y amputación mayor de etiología vascular

c) solo se considera la primera ocurrencia del evento resultado bajo análisis dentro del alcance de los datos de un sujeto

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

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

f) la isquemia aguda de las extremidades se define como un empeoramiento significativo y repentino de la perfusión de las extremidades, ya sea con un nuevo déficit de pulso o que requiera una intervención terapéutica (p. ej., trombólisis o trombectomía, o revascularización urgente) y que lleve a la hospitalización

* La reducción en el resultado de eficacia fue estadísticamente superior.

ALI: isquemia aguda de miembros; oferta: dos veces al día; od: una vez al día; IC: intervalo de confianza; MI: infarto de miocardio; CV: cardiovascular; ICAC: Comité de Adjudicación Clínica Independiente

Tabla 10: Resultados de seguridad de la fase III VOYAGER PAD

Población del estudio	Pacientes tras procedimientos recientes de revascularización del miembro inferior por EAP sintomática ^{a)}		
Pauta de tratamiento	Rivaroxaban 2.5 mg en combinación con ASA 100 mg od N=3,256 n (Cum. riesgo %) ^{b)}	ASA 100 mg od N=3,248 n (Cum. riesgo %) ^{b)}	Cociente de riesgo (95% CI) ^{c)} p-valor ^{d)}
Hemorragia mayor TIMI (CABG/no-CABG)	62 (1.9%)	44 (1.4%)	1.43 (0.97;2.10) p = 0.0695
- Sangrado fatal	6 (0.2%)	6 (0.2%)	1.02 (0.33;3.15)
- Sangrado intracraneal	13 (0.4%)	17 (0.5%)	0.78 (0.38;1.61)
- Sangrado manifiesto asociado a descenso Hb \geq 5g/dL / Hct \geq 15%	46 (1.4%)	24 (0.7%)	1.94 (1.18;3.17)
Hemorragia mayor según la ISTH	140 (4.3%)	100 (3.1%)	1.42 (1.10;1.84) p = 0.0068
- Sangrado fatal	6 (0.2%)	8 (0.2%)	0.76 (0.26;2.19)
- Hemorragia de órgano crítico no fatal	29 (0.9%)	26 (0.8%)	1.14 (0.67;1.93)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante según la ISTH	246 (7.6%)	139 (4.3%)	1.81 (1.47;2.23)

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

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

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

d) El valor p bilateral se basa en la prueba de rangos logarítmicos estratificada por tipo de procedimiento y uso de clopidogrel con el tratamiento como factor

EAC con insuficiencia cardíaca

El estudio **COMMANDER HF** incluyó a 5.022 pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria (EAC) significativa después de una hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada (IC) que se asignaron al azar a uno de los dos grupos de tratamiento: rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día (N = 2507) o placebo equivalente (N = 2.515), respectivamente. La mediana global de la duración del tratamiento del estudio fue de 504 días. Los pacientes debían haber tenido IC sintomática durante al menos 3 meses y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 40% en el año anterior al reclutamiento. Al inicio del estudio, la fracción de eyección mediana fue del 34% (IQR: 28% -38%) y el 53% de los sujetos eran Clase III o IV de la NYHA.

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

significativo en la hemorragia mayor conforme a la ISTH en el grupo de rivaroxabán en comparación con placebo (tasa de eventos por 100 pacientes-año: 2,04 vs 1,21; HR 1,68; IC del 95%: 1,18 a 2,39; $p = 0,003$). En pacientes con insuficiencia cardíaca leve y moderada, los efectos del tratamiento para el subgrupo del estudio COMPASS fueron similares a los de toda la población del estudio (ver sección EAC / EAP).

Pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo de alto riesgo.

En un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, patrocinado por un investigador con adjudicación de punto final cegado, 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-glicoproteína I). El ensayo finalizó prematuramente después de la inscripción de 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre los pacientes en el brazo de rivaroxaban. El seguimiento medio fue de 569 días. 59 pacientes se asignaron al azar a rivaroxaban 20 mg (15 mg para pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <50 ml / min) y 61 a warfarina (INR 2.0 - 3.0). Los eventos tromboembólicos ocurrieron en el 12% de los pacientes asignados al azar a rivaroxaban (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se informaron eventos en pacientes aleatorizados a warfarina. El sangrado mayor ocurrió en 4 pacientes (7%) del grupo de rivaroxaban y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

La absorción oral de rivaroxaban es casi completa y su biodisponibilidad oral es elevada (80% al 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 de alimentos con rivaroxaban (a la dosis de 2,5 mg o de 10 mg) no afecta al AUC ni a la C_{max} . Los comprimidos de 2,5 mg y de 10 mg de rivaroxaban pueden tomarse con o sin alimentos.

Rivaroxaban presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxaban muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos. La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxaban es moderada; con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 y el 40%.

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

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) fue comparable para rivaroxaban 20 mg, 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 rivaroxaban, los resultados de biodisponibilidad de este estudio son probablemente aplicables a dosis más bajas de rivaroxaban.

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

De la dosis administrada de rivaroxaban se metabolizan aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por 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.

Rivaroxaban 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*, rivaroxaban es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

Rivaroxaban 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, rivaroxaban 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 rivaroxaban del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Poblaciones especiales

Sexo

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre 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 un ajuste de la dosis.

Peso corporal

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

Origen étnico

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxaban (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable al grupo control de voluntarios sanos. En los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media de rivaroxaban estuvo aumentada significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos. El AUC parcial aumentó 2,6 veces. Estos pacientes también mostraron una disminución de la eliminación renal de rivaroxaban, 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 los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los 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 rivaroxaban, lo que produjo una relación farmacocinética / farmacodinámica más pronunciada entre la concentración y el TP.

Rivaroxaban 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 (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Se observó un aumento de la exposición a rivaroxaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 - 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 rivaroxaban (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Los aumentos correspondientes en 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 un factor 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 la elevada fijación a proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxaban sea dializable.

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

Datos farmacocinéticos en pacientes

En los pacientes que recibieron rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con SCA, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) a las 2 - 4 h y a las 12 h aproximadamente después de la dosis (lo que representa aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo entre dosis) fue de 47 (13 - 123) y de 9,2 (4,4 - 18) µg/l, respectivamente.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha evaluado la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) entre la concentración plasmática de rivaroxaban 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 rivaroxaban y la actividad del factor Xa se describió de manera óptima por un modelo E_{max} . 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 alrededor de 3 a 4 seg/(100 µg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en las fases II y III fueron congruentes con los datos establecidos en los 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 dosis únicas, 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 rivaroxaban. 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 rivaroxaban (p. ej. complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

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 con película

Macrogol
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio-PVC/PVDC

Envases de 10, 14, 28, 30, 56, 98, 100 ó 196 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Triturado de comprimidos

Los comprimidos de rivaroxabán pueden triturarse y suspenderse en 50 ml de agua y administrarse a través de una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación gástrica después de confirmar la colocación gástrica de la sonda. Posteriormente, el tubo debe lavarse con agua. Dado que la absorción de rivaroxabán depende del sitio de liberación del principio activo, debe evitarse la administración de rivaroxabán en una localización distal al estómago, ya que esto puede dar como resultado una absorción reducida y, por lo tanto, una exposición reducida al principio activo. La alimentación enteral no es necesario inmediatamente después de la administración de los comprimidos de 2,5 mg.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Reddy Pharma Iberia, S.A.
Avenida Josep Tarradellas, nº 38

08029 Barcelona
España
Tel: +34 93 355 49 16
Fax: +34 93 355 49 61

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84309

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

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubrebril 2023