

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivaroxabán Zentiva 10 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 10 mg de rivaroxabán.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 108,3 mg de lactosa (como monohidrato), ver sección 4.4.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Polvo de color blanco a blanquecino contenido en una cápsula de tamaño “3” ( de  $15,9 \pm 0,3$  mm de longitud) con tapa y cuerpo de color beige opaco con la impresión en la tapa “10” con tinta negra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. (Ver sección 4.4 información sobre pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

*Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla*

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxabán, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.
- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Rivaroxabán Zentiva inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

*Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP*

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

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Rivaroxabán Zentiva 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Rivaroxabán Zentiva 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4)

|                                                 | <b>Período</b>                                                      | <b>Programa de dosificación</b>             | <b>Dosis total diaria</b> |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|
| Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente | Días 1-21                                                           | 15 mg dos veces al día                      | 30 mg                     |
|                                                 | Día 22 en adelante                                                  | 20 mg una vez al día                        | 20 mg                     |
| Prevención de TVP y EP recurrente               | Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP | 10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día | 10 mg o 20 mg             |

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Rivaroxabán Zentiva para garantizar una toma de 30 mg de Rivaroxabán Zentiva al día. En este caso, se pueden tomar dos cápsulas de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Rivaroxabán Zentiva, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

#### *Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán Zentiva*

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 Rivaroxabán Zentiva cuando el valor del INR sea  $\leq 2,5$ .

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

#### *Cambio de tratamiento con Rivaroxabán Zentiva a antagonistas de la vitamina K (AVK)*

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

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

siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Rivaroxabán Zentiva, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis (ver las secciones 4.5 y 5.2).

#### *Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Rivaroxabán Zentiva*

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Rivaroxabán Zentiva 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) Rivaroxabán Zentiva deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa).

#### *Cambio de tratamiento de Rivaroxabán Zentiva a anticoagulante parenteral*

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

### *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, Rivaroxabán Zentiva debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver las secciones 4.4 y 5.2).

- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los 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).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) (ver sección 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 debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico (ver las 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.

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Peso corporal*

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

#### *Sexo*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán Zentiva 10 mg en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán Zentiva 10 mg en niños menores de 18 años.

#### Forma de administración

Rivaroxabán Zentiva se administra por vía oral.

Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos (ver las secciones 4.5 y 5.2).

#### *Contenido de las cápsulas*

Para aquellos pacientes que no puedan tragar la cápsula entera, el contenido de Rivaroxabán Zentiva puede mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El contenido de la cápsula de Rivaroxabán Zentiva también puede administrarse a través de sondas gástricas (ver las secciones 5.2 y 6.6).

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Hemorragia activa, clínicamente significativa.

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

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, 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).

Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a 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**

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 Rivaroxabán Zentiva deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Rivaroxabán Zentiva debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave (ver sección 4.9).

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, 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.

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 (ver sección 4.8). En los pacientes que reciben rivaroxabán para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque durante el tratamiento con rivaroxabán no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, 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 (ver 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. Rivaroxabán Zentiva 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 (ver las secciones 4.2 y 5.2).

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

#### Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de Rivaroxabán Zentiva 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 (ver sección 4.5).

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

#### Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxabán 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 (por ejemplo, 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 prótesis valvulares

Rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatheter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxabán Zentiva en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Rivaroxabán Zentiva proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Rivaroxabán Zentiva en estos pacientes.

#### Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

#### Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado rivaroxabán en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

#### Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Rivaroxabán Zentiva no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán Zentiva 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 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.

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 (ver sección 5.2).

Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de rivaroxabán. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

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

#### Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas que no sean cirugías electivas de reemplazo de cadera o rodilla



Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivaroxabán Zentiva 10 mg 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 Rivaroxabán Zentiva 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 sección 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 rivaroxabán 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 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.

#### Advertencias sobre excipientes

Rivaroxabán Zentiva contiene lactosa y sodio

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 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la  $C_{max}$  media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán Zentiva 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 rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán. 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 rivaroxabán 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 rivaroxabán y 1,6 veces en la  $C_{\text{máx}}$ , 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 rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la  $C_{\text{máx}}$  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 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). La 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 (ver 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.

El 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 (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 rivaroxabán, 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 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 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 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  $C_{\text{min}}$  de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.



### Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, 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 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 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 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 rivaroxabán (ver 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 (ver sección 5.3). Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, Rivaroxabán Zentiva está contraindicado durante el embarazo (ver 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 Zentiva 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 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 (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Rivaroxabán 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 rivaroxabán en trece estudios pivotaes de fase III (ver Tabla 1).

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

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

| 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 del TEV en pacientes médicamente enfermos                                                                                                                     | 3.997                 | 10 mg                                                                                                                                                       | 39 días                         |
| Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP) y prevención de recurrencias                                                                     | 6.790                 | Días 1 a 21: 30 mg<br>Día 22 en adelante: 20 mg<br>Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg                                                               | 21 meses                        |
| Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar | 329                   | Dosis ajustada según el 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 sufrido un síndrome coronario agudo (SCA)                                                            | 10.225                | 5 mg o 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina                                               | 31 meses                        |
| Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP                                                                                                  | 18.244                | 5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg                                                                                                   | 47 meses                        |
|                                                                                                                                                                          | 3.256**               | 5 mg administrado conjuntamente 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 (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 rivaroxabán en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados**

| 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 TEV en pacientes médicamente enfermos                                                                                                                     | 12,6% de los pacientes                   | 2,1% de los pacientes                       |
| Tratamiento del TVP, EP y prevención de recurrencias                                                                                                                     | 23% de los pacientes                     | 1,6% de los pacientes                       |
| Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar | 39,5% de los pacientes                   | 4,6% 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-años <sup>#</sup> | 0,74 por 100 pacientes-años*** <sup>#</sup> |

\* Para todos los estudios de rivaroxabán 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 una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

<sup>#</sup> Del estudio VOYAGER PAD.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3 según la clasificación por órganos y sistemas (en 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 ( $< 1/10.000$ )

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización\* y en dos estudios de fase II y dos de fase III en pacientes pediátricos**

| Frecuentes                                             | Poco frecuentes                                                                    | Raras | Muy raras | No conocida |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|-------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |                                                                                    |       |           |             |
| Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)   | Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) <sup>A</sup> , trombocitopenia |       |           |             |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>             |                                                                                    |       |           |             |

|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                         | Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico                                                         |                                                                                                                                              | Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico |  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| Mareos, cefalea                                                                                                                                                                                         | Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope                                                                                 |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| <b>Trastornos oculares</b>                                                                                                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)                                                                                                                                                        |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                                                                                                                                                             |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
|                                                                                                                                                                                                         | Taquicardia                                                                                                                 |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                                                                                                                                                            |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| Hipotensión, hematoma                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| Epistaxis, hemoptisis                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                             |                                                                                                                                              | Neumonía eosinofílica                                    |  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                                                                                                                                                    |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento <sup>A</sup> , diarrea, vómitos <sup>A</sup> | Sequedad de boca                                                                                                            |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                                                                                                                                                        |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |
| Transaminasas elevadas                                                                                                                                                                                  | Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada <sup>A</sup> , GGT elevada <sup>A</sup> | Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión hepatocelular) |                                                          |  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                                                                                                                                    |                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                          |  |

|                                                                                                                                                                 |                                                                                       |                                       |                                                                           |                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea                                                       | Urticaria                                                                             |                                       | Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS |                                                                                                                 |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                                                                                                   |                                                                                       |                                       |                                                                           |                                                                                                                 |
| Dolor en las extremidades <sup>A</sup>                                                                                                                          | Hemartrosis                                                                           | Hemorragia muscular                   |                                                                           | Síndrome compartimental secundario a una hemorragia                                                             |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                                                                                                           |                                                                                       |                                       |                                                                           |                                                                                                                 |
| Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia <sup>B</sup> ), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre) |                                                                                       |                                       |                                                                           | Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>                                                                                        |                                                                                       |                                       |                                                                           |                                                                                                                 |
| Fiebre <sup>A</sup> , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)                                                  | Sensación de malestar (incl. malestar general)                                        | Edema localizado <sup>A</sup>         |                                                                           |                                                                                                                 |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                                                                                                            |                                                                                       |                                       |                                                                           |                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                 | LDH elevada <sup>A</sup> , lipasa elevada <sup>A</sup> , amilasa elevada <sup>A</sup> |                                       |                                                                           |                                                                                                                 |
| <b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>                                                                     |                                                                                       |                                       |                                                                           |                                                                                                                 |
| Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida <sup>A</sup>                  |                                                                                       | Pseudoaneurisma vascular <sup>C</sup> |                                                                           |                                                                                                                 |

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

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

C: observado como poco frecuentes en la prevención de acontecimientos 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 (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 rivaroxabán 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 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 grave, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a la hipoperfusión con rivaroxabán. 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 las 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 para detectar complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas (ver sección “Tratamiento de la hemorragia”). Debido a la escasa absorción a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.

Se dispone de un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán (ver Ficha Técnica de andexanet alfa).

Se puede considerar el uso de carbono 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 grave), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas. Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, como la administración de un agente



procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación (ver sección 5.1).

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, inhibidores 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

Dado que se ha demostrado la bioequivalencia entre Rivaroxabán Zentiva cápsulas y el comprimido del producto de referencia (Xarelto), los resultados de los estudios del fabricante realizados con el comprimido pueden extrapolarse a las cápsulas de Rivaroxabán Zentiva.

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 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 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 (Neoplastin) 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 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 pruebas cuantitativas calibradas para la actividad anti-factor Xa (ver sección 5.2).

## Eficacia clínica y seguridad

### Prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar su eficacia en la prevención de los acontecimientos del tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal, y embolia pulmonar (EP), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En ensayos clínicos de fase III doble ciego, controlados y aleatorizados, el programa RECORD estudió a más de 9.500 pacientes (7.050 con cirugía de reemplazo total de cadera y 2.531 con reemplazo total de rodilla).

El tratamiento con rivaroxabán, a una dosis de 10 mg una vez al día, iniciado no antes de 6 horas después de la intervención quirúrgica, se comparó con enoxaparina, a una dosis de 40 mg una vez al día, administrada 12 horas antes de la intervención.

En los tres ensayos clínicos de fase III (ver Tabla 4), rivaroxabán redujo significativamente la tasa de tromboembolismo venoso total (cualquier TVP detectada mediante flebografía o sintomática, EP no mortal y muerte) y la tasa de TEV mayor (TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV), es decir, las variables principales y secundarias mayores pre-especificadas en la valoración de la eficacia. Además, en los tres ensayos clínicos, la tasa de TEV sintomático (TVP sintomática, EP no mortal, muerte relacionada con TEV) fue más baja en los pacientes tratados con rivaroxabán, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

La variable primaria de seguridad, la hemorragia mayor, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de rivaroxabán, en comparación con 40 mg de enoxaparina.

**Tabla 4: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III**

|                                                                 | RECORD 1                                                         |                                                    |        | RECORD 2                                                         |                                                    |        | RECORD 3                                                          |                                                    |        |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|
| Población de estudio                                            | 4.541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera |                                                    |        | 2.509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera |                                                    |        | 2.531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla |                                                    |        |
| Posología y duración del tratamiento después de la intervención | Rivaroxabán<br>10 mg una vez al día<br>35 ± 4 días               | Enoxaparina<br>40 mg una vez al día<br>35 ± 4 días | p      | Rivaroxabán<br>10 mg una vez al día<br>35 ± 4 días               | Enoxaparina<br>40 mg una vez al día<br>12 ± 2 días | p      | Rivaroxabán<br>10 mg una vez al día<br>12 ± 2 días                | Enoxaparina<br>40 mg una vez al día<br>12 ± 2 días | p      |
| TEV Total                                                       | 18 (1,1 %)                                                       | 58 (3,7 %)                                         | <0,001 | 17 (2,0 %)                                                       | 81 (9,3 %)                                         | <0,001 | 79 (9,6 %)                                                        | 166 (18,9 %)                                       | <0,001 |
| TEV mayor                                                       | 4 (0,2 %)                                                        | 33 (2,0 %)                                         | <0,001 | 6 (0,6 %)                                                        | 49 (5,1 %)                                         | <0,001 | 9 (1,0 %)                                                         | 24 (2,6 %)                                         | 0,01   |
| TEV sintomático                                                 | 6 (0,4 %)                                                        | 11 (0,7 %)                                         |        | 3 (0,4 %)                                                        | 15 (1,7 %)                                         |        | 8 (1,0 %)                                                         | 24 (2,7 %)                                         |        |
| Hemorragias mayores                                             | 6 (0,3 %)                                                        | 2 (0,1 %)                                          |        | 1 (0,1 %)                                                        | 1 (0,1 %)                                          |        | 7 (0,6 %)                                                         | 6 (0,5 %)                                          |        |

El análisis de los resultados agrupados de los estudios clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción del TEV total, TEV mayor y TEV sintomático con 10 mg de rivaroxabán, una vez al día, en comparación con 40 mg de enoxaparina, una vez al día.

Además del programa de estudios fase III RECORD, se llevó a cabo un estudio de cohortes, posautorización, de no intervención, abierto (estudio XAMOS) que incluyó 17.413 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla y en el que se comparó rivaroxabán con el tratamiento trombotrófico estándar, en condiciones de práctica clínica habitual. Se observó TEV sintomático en 57 (0,6%) pacientes del grupo rivaroxabán (n=8.778) y en 88 (1,0%) pacientes del grupo de tratamiento estándar (n=8.635; HR 0,63; IC 95%: 0,43-0,91 en la población de seguridad). En cuanto a la hemorragia mayor, se observó en 35 (0,4%) y 29 (0,3%) pacientes en el grupo rivaroxabán y del tratamiento estándar, respectivamente (HR 1,10; IC 95%: 0,67-1,80). Estos resultados fueron coherentes con los obtenidos de los ensayos clínicos pivotaes aleatorizados.

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

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

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

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

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 ( $\geq 2,0$ ). El tratamiento se continuó con un antagonista de la vitamina K, con un ajuste de dosis para mantener los valores de TP/INR dentro del rango terapéutico de 2,0 a 3,0.

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

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

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

La variable primaria 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 5) rivaroxabán demostró ser no inferior a enoxaparina / antagonista de la vitamina K (AVK) para la variable primaria de eficacia ( $p < 0,0001$  (prueba de no inferioridad); Hazard Ratio (HR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (prueba de superioridad)). El beneficio clínico neto pre-especificado (variable primaria de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un HR de 0,67 (IC 95%: 0,47 - 0,95), valor nominal de  $p = 0,027$  en favor de rivaroxabán. Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 60,3% del tiempo para una duración media del tratamiento de 189 días, y del 55,4%, 60,1% y 62,8% del tiempo

en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre la media del TRT (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0 - 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ( $p = 0,932$  para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el HR de rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35).

Las tasas de incidencia de la variable primaria 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 5: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein DVT**

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

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

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

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

En el estudio Einstein PE (ver Tabla 6) rivaroxabán demostró ser no inferior a la enoxaparina/AVK para la variable primaria de eficacia ( $p = 0,0026$  (prueba de no inferioridad); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). El beneficio clínico neto pre-especificado (resultado de eficacia primaria más acontecimientos de sangrado mayor) se reportó con un HR de 0,849 (IC del 95%: 0,633 a 1,139), valor nominal de  $p = 0,275$ ). Los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico una media del 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 primaria de seguridad (acontecimientos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con rivaroxabán (10,3% (249/2412)) frente a las del grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK (11,4% (274/2405)). La incidencia de las variables secundarias de seguridad (acontecimientos de sangrado mayor) fue inferior en el grupo de rivaroxabán (1,1% (26/2412)) comparado con la de enoxaparina/grupo AVK (2,2% (52/2405)), con un HR 0,493 (IC 95 %: 0,308 - 0,789).

**Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein PE**

| Población del estudio                              | 4.832 pacientes con EP sintomática aguda                |                                                             |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Pauta de tratamiento y duración                    | Rivaroxabán <sup>a)</sup><br>3, 6 o 12 meses<br>N=2.419 | Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup><br>3, 6 o 12 meses<br>N=2.413 |
| TEV sintomático recurrente*                        | 50<br>(2,1%)                                            | 44<br>(1,8%)                                                |
| EP sintomática recurrente                          | 23<br>(1,0%)                                            | 20<br>(0,8%)                                                |
| TVP sintomática recurrente                         | 18<br>(0,7%)                                            | 17<br>(0,7%)                                                |
| EP y TVP sintomáticas                              | 0                                                       | 2<br>(<0,1%)                                                |
| EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP | 11<br>(0,5%)                                            | 7<br>(0,3%)                                                 |
| Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante | 249<br>(10,3%)                                          | 274<br>(11,4%)                                              |
| Acontecimientos hemorrágicos mayores               | 26<br>(1,1%)                                            | 52<br>(2,2%)                                                |

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

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

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

Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y PE (ver Tabla 7).

**Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad del análisis agrupado de los estudios de fase III Einstein DVT and Einstein PE**

| Población del estudio                              | 8.281 pacientes con TVP sintomática aguda o EP          |                                                             |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Pauta de tratamiento y duración                    | Rivaroxabán <sup>a)</sup><br>3, 6 o 12 meses<br>N=4.150 | Enoxaparina/VKA <sup>b)</sup><br>3, 6 o 12 meses<br>N=4.131 |
| TEV sintomático recurrente*                        | 86<br>(2,1%)                                            | 95<br>(2,3%)                                                |
| EP sintomática recurrente                          | 43<br>(1,0%)                                            | 38<br>(0,9%)                                                |
| TVP sintomática recurrente                         | 32<br>(0,8%)                                            | 45<br>(1,1%)                                                |
| EP y TVP sintomáticas                              | 1<br>(<0,1%)                                            | 2<br>(<0,1%)                                                |
| EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP | 15<br>(0,4%)                                            | 13<br>(0,3%)                                                |
| Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante | 388<br>(9,4%)                                           | 412<br>(10,0%)                                              |
| Acontecimientos hemorrágicos mayores               | 40<br>(1,0%)                                            | 72<br>(1,7%)                                                |

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

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

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

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

En el estudio Einstein Extension (ver Tabla 8), rivaroxabán fue superior a placebo en cuanto a las variables primaria y secundaria de eficacia. En cuanto a la variable primaria de seguridad (hemorragia mayor) hubo

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

**Tabla 8: 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 TEV recurrente |                                  |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Pauta del tratamiento y duración                    | Rivaroxabán <sup>a)</sup><br>6 o 12 meses<br>N=602                            | Placebo<br>6 o 12 meses<br>N=594 |
| TEV recurrente y sintomático*                       | 8<br>(1,3%)                                                                   | 42<br>(7,1%)                     |
| EP recurrente y sintomática                         | 2<br>(0,3%)                                                                   | 13<br>(2,2%)                     |
| TVP recurrente y sintomática                        | 5<br>(0,8%)                                                                   | 31<br>(5,2%)                     |
| EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP | 1<br>(0,2%)                                                                   | 1<br>(0,2%)                      |
| Hemorragia mayor                                    | 4<br>(0,7%)                                                                   | 0<br>(0,0%)                      |
| Hemorragia no mayor clínicamente relevante          | 32<br>(5,4%)                                                                  | 7<br>(1,2%)                      |

a) Rivaroxabán 20 mg una vez al día

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

En el estudio Einstein Choice (ver Tabla 9), rivaroxabán 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto a la variable primaria de eficacia. La variable primaria de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico.

**Tabla 9: 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<br>una vez al día<br>N=1.107                                  | Rivaroxabán 10 mg<br>una vez al día<br>N=1.127 | ASA 100 mg una<br>vez al día<br>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<br>(1,5%)*                                                                   | 13<br>(1,2%)**                                 | 50<br>(4,4%)                            |
| EP sintomática recurrente                                        | 6<br>(0,5%)                                                                     | 6<br>(0,5%)                                    | 19<br>(1,7%)                            |
| TVP sintomática recurrente                                       | 9<br>(0,8%)                                                                     | 8<br>(0,7%)                                    | 30<br>(2,7%)                            |
| EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP              | 2<br>(0,2%)                                                                     | 0                                              | 2<br>(0,2%)                             |
| TEV sintomático recurrente, IM, ictus o embolia sistémica no SNC | 19<br>(1,7%)                                                                    | 18<br>(1,6%)                                   | 56<br>(5,0%)                            |
| Hemorragia mayor                                                 | 6<br>(0,5%)                                                                     | 5<br>(0,4%)                                    | 3<br>(0,3%)                             |
| Hemorragia no mayor                                              | 30                                                                              | 22                                             | 20                                      |



|                                                                        |                           |                            |              |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------|
| clínicamente relevante                                                 | (2,7%)                    | (2,0%)                     | (1,8%)       |
| TEV sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto) | 23<br>(2,1%) <sup>+</sup> | 17<br>(1,5%) <sup>++</sup> | 53<br>(4,7%) |

\*  $p < 0,001$  (superioridad) rivaroxabán 20 mg una vez al día vs ASA 100 mg una vez al día; HR: 0,34 (0,20-0,59)

\*\*  $p < 0,001$  (superioridad) rivaroxabán 10 mg una vez al día vs ASA 100 mg una vez al día; HR: 0,26 (0,14-0,47)

<sup>+</sup> Rivaroxabán 20 mg una vez al día vs ASA 100 mg una vez al día; HR: 0,44 (0,27-0,71),  $p = 0,0009$  (nominal)

<sup>++</sup> Rivaroxabán 10 mg una vez al día vs ASA 100 mg una vez al día; HR: 0,32 (0,18-0,55),  $p < 0,0001$  (nominal)

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

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

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

#### Pacientes con síndrome antifosfolípídico con triple positividad de alto riesgo

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, independiente y con adjudicación ciega de los acontecimientos, se comparó rivaroxabán con warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, a los que se les había diagnosticado síndrome antifosfolípídico y que presentaban un alto riesgo de sufrir episodios tromboembólicos (positivos en las 3 pruebas de anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I). El estudio se finalizó prematuramente tras la inclusión de 120 pacientes debido a un exceso de eventos en los pacientes del grupo de rivaroxabán. El seguimiento medio fue de 569 días. Se aleatorizó a 59 pacientes al grupo de rivaroxabán 20 mg (15 mg en el caso de los pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl)  $< 50$  ml/min) y 61 al grupo de warfarina (INR de 2,0-3,0). Se produjeron eventos tromboembólicos en el 12% de los pacientes aleatorizados al grupo de rivaroxabán (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se notificaron episodios en los pacientes aleatorizados al grupo de warfarina. Se observaron hemorragias mayores en 4 pacientes (7%) del grupo de rivaroxabán y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rivaroxabán en todos los grupos de la población pediátrica en la prevención de



acontecimientos tromboembólicos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

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

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente. Este efecto es más marcado en ayunas que después de la ingesta de alimentos. La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30% y el 40%, excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

La absorción de rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la  $C_{max}$ , en comparación con la forma de dosificación sólida, cuando rivaroxabán en forma de granulado se liberó en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando rivaroxabán se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de rivaroxabán de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y la correspondiente exposición a rivaroxabán. La biodisponibilidad (AUC y  $C_{max}$ ) fue comparable entre el contenido de las cápsulas de Rivaroxabán Zentiva 20 mg, espolvoreadas y administradas con puré de manzana y el producto de referencia (Xarelto) comprimido de 20 mg, triturado y administrado con puré de manzana. 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, aproximadamente del 92% al 95%, siendo la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un  $V_{ss}$  de 50 litros, aproximadamente.

### Biotransformación y eliminación

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

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

Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento.

Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

### Poblaciones especiales

#### Sexo

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Origen étnico*

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de rivaroxabán.

#### *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 al grupo control de voluntarios 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 libre 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 (ver 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 la elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Rivaroxabán 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 rivaroxabán 10 mg una vez al día para la prevención del TEV, 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 101 (7 - 273) y de 14 (4 - 51) µg/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 µg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en la fase II y III fueron congruentes con los datos establecidos en sujetos sanos. En pacientes, los valores iniciales del factor Xa y del TP se vieron afectados por la intervención quirúrgica y dieron como resultado una diferencia en la pendiente de concentración-TP entre el día después de la intervención y el estado estacionario.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de la prevención primaria del TEV en niños y adolescentes hasta los 18 años.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de 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 farmacológico de rivaroxabán (p.ej., complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

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

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Óxido de hierro rojo (E 172)

Óxido de hierro negro (E 172)

Tinta negra

Goma laca (E 904)

Óxido de hierro negro (E 172)

Propilenglicol (E 1520)

Solución concentrada de amonio (E 527)

Hidróxido de potasio (E 525)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Blíster PVC/PVdC/Alu: conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Blíster Alu/Alu: No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Las cápsulas duras se envasan en blísteres de PVC/PVdC/Alu o Alu/Alu.

Tamaño de envase: 5, 10, 15, 20, 30 y 100 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

### *Contenido de las cápsulas*

El contenido de la cápsula de rivaroxabán se puede 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 las cápsulas de 10 mg.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130,

Dolní Měcholupy

102 37 Praga 10

República Checa

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

89.086

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

Junio 2025

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2023.

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