

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivaroxabán Zentiva 20 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 20 mg de rivaroxabán.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 216,6 mg de lactosa (como monohidrato) y carmoisina (E 122).

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 “0” ( $21,7 \pm 0,3$  mm de longitud) con tapa y cuerpo opacos de color marrón oscuro con la impresión en la tapa “20” con tinta blanca.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos

Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, ictus previo o accidente isquémico transitorio.

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 Pacientes con EP hemodinámicamente inestables).

##### Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso superior a 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Prevención de accidentes cerebrovasculares y embolismos sistémicos en adultos*

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

El tratamiento con rivaroxabán se debe continuar a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y la embolia sistémica supere el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

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

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

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 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 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis se deben individualizar 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 debe tomar inmediatamente rivaroxabán para garantizar una toma de 30 mg de rivaroxabán al día. En este caso, se pueden tomar dos cápsulas de 15 mg a la vez y al día siguiente se debe 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, debe tomar inmediatamente rivaroxabán, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no se debe duplicar en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

### *Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes*

El tratamiento con rivaroxabán en niños y adolescentes menores de 18 años se debe iniciar tras un mínimo de 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral (ver sección 5.1).

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

- Peso corporal de 50 kg o más:

se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxabán. Esta es la dosis máxima diaria.

- Peso corporal de 30 a 50 kg:

se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxabán. Esta es la dosis máxima diaria.

- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte la Ficha Técnica de medicamentos que contienen rivaroxabán granulado para suspensión oral.

El peso del niño debe ser vigilado y la dosis revisada regularmente. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de dosis se deben realizar únicamente en base a los cambios en el peso corporal.

El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento se puede prolongar hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños para respaldar una reducción de la dosis después de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio/riesgo, en el caso de continuar el tratamiento después de 3 meses, se debe evaluar de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, esta se debe tomar lo antes posible después de advertirlo, pero solo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente se debe saltar la dosis y continuar con la siguiente según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

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

- Prevención del ictus y del embolismo sistémico:  
El tratamiento con AVK se debe interrumpir y se debe iniciar el tratamiento con rivaroxabán cuando el índice internacional normalizado (INR) sea  $\leq 3,0$ .
- Tratamiento de la TVP, EP y prevención de recurrencia en adultos y tratamiento del TEV y prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos:  
Se debe interrumpir el tratamiento con AVK y se debe iniciar el tratamiento con rivaroxabán una vez que el INR sea  $\leq 2,5$ .

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

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

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxabán a AVK. Se debe garantizar una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Se debe señalar que rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.

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

#### *Pacientes pediátricos:*

Los niños que cambien de tratamiento de rivaroxabán a AVK deben continuar con rivaroxabán durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de administración conjunta se debe determinar el INR antes de la siguiente dosis programada de rivaroxabán. Se aconseja continuar coadministrando rivaroxabán y AVK hasta que el INR sea  $\geq 2,0$ . Una vez que se suspende rivaroxabán, se pueden realizar pruebas de INR de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver más arriba y la sección 4.5).

#### *Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a rivaroxabán*

Los pacientes adultos y pediátricos que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con rivaroxabán 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 se debe administrar en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa).

#### *Cambio de tratamiento de rivaroxabán a anticoagulante parenteral*

Suspenda rivaroxabán y administre la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxabán.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

##### Adultos

Los escasos datos clínicos sobre los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente. Por lo tanto, rivaroxabán se debe usar 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).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina 15 - 29 ml/min), se aplican las siguientes recomendaciones de dosis:

- Para la prevención del ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 5.2).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, los pacientes deben ser tratados con 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas.

Posteriormente, 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 evaluado de hemorragia del paciente supera el riesgo de TVP y EP recurrentes. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en modelos farmacocinéticos y 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.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min) (ver sección 5.2).

#### Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular  $50 - \leq 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): no se requiere un ajuste de la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos (ver sección 5.2).
- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): no se recomienda el uso de rivaroxabán, ya que no se dispone de datos clínicos (ver sección 4.4).

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Peso corporal*

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

En el caso de los pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

#### *Sexo*

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

### *Pacientes sometidos a cardioversión*

Rivaroxabán se puede iniciar o continuar en pacientes que pueden requerir cardioversión. Para la cardioversión guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con rivaroxabán se debe iniciar al menos 4 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada (ver las secciones 5.1 y 5.2). Para todos los pacientes, se debe buscar la confirmación de que el paciente ha tomado rivaroxabán según lo prescrito antes de la cardioversión. Las decisiones sobre el inicio y la duración del tratamiento deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

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

Hay experiencia limitada de una dosis reducida de 15 mg de rivaroxabán una vez al día (o 10 mg de rivaroxabán una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [aclaramiento de creatinina 30 - 49 ml/min]) además de un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent (ver secciones 4.4 y 5.1).

### Población pediátrica

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

### Forma de administración

#### Adultos

Este medicamento se administra por vía oral.

Las cápsulas se deben tomar con alimentos (ver sección 5.2).

#### *Contenido de las cápsulas*

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

Después de la administración del contenido de las cápsulas duras de 15 mg o 20 mg, la dosis debe ir seguida inmediatamente de alimentos.

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

#### Niños y adolescentes de más de 50 kg de peso

Este medicamento se administra por vía oral.

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula con líquido. También se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2). Las cápsulas se deben tomar con un intervalo aproximado de 24 horas.

En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente se debe tomar según lo previsto.

El contenido de la cápsula no se debe verter para intentar proporcionar una fracción de la dosis de la cápsula.

#### *Contenido de cápsulas*

Para los pacientes que no puedan tragar cápsulas enteras, deben utilizar medicamentos que contengan rivaroxabán granulado para suspensión oral.

Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis 20 mg de rivaroxabán, esta se podrá proporcionar vertiendo el contenido de la cápsula de 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrándolo por vía oral.

El contenido de la cápsula vertido también se puede administrar a través de sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica (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).

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).

#### *Población pediátrica*

Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC (ver sección 5.1). El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxabán.

#### Insuficiencia renal

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

Rivaroxabán Zentiva se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso de Rivaroxabán Zentiva en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ya que no se dispone de datos clínicos.

#### 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. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp (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 tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (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-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

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

Los datos clínicos están disponibles a partir de un estudio de intervención con el objetivo principal de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para tales pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT).

#### 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 tromboprofilaxis. No hay experiencia clínica con el uso de 15 mg o 20 mg de rivaroxabán en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo. Sin embargo, no se conoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente y debe sopesarse frente a la urgencia de un procedimiento de diagnóstico. Para la extracción de un catéter epidural y en base a las características farmacocinéticas generales, deben transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada después de la última administración de rivaroxabán (ver sección 5.2). Después de retirar el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas antes de que se administre la siguiente dosis de rivaroxabán. Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán se deberá retrasar 24 horas.



No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo rivaroxabán. En tales casos, interrumpa rivaroxabán y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta.

#### Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Rivaroxabán Zentiva 20 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/necrosis 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 20 mg contiene lactosa, sodio y carmoisina (E 122).

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”.

El excipiente carmoisina (E 122) puede provocar reacciones de tipo alérgico.

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

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

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

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la  $C_{max}$  media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de 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  $C_{max}$ , comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver sección 4.4).

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

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con 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  $C_{min}$  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.

#### 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 notificado 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 Día 22 en adelante: 20 mg 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 cardiacos</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 e insuficiencia renal debida a la hipoperfusión o nefropatía relacionada con anticoagulantes. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

#### Población pediátrica

##### *Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV*

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxabán y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxabán fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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**

En adultos, 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”). Los datos disponibles en niños son

limitados. Debido a la escasa absorción a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media en adultos. Sin embargo, no se dispone de datos a dosis supratrapéuticas en niños.

Se dispone de un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán en adultos, pero no se ha establecido en niños (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 en adultos. La semivida en niños estimada con enfoques de modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK) es más corta (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 adultos y niños que reciben rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación (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 se dispone de experiencia sobre el uso de estos agentes en niños tratados con rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, 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 se pueden extrapolar 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 pacientes que recibieron rivaroxabán para el tratamiento de la TVP y la EP y la prevención de la recurrencia, los percentiles 5/95 para PT (Neoplastin) 2 a 4 horas después de la ingesta de comprimidos (es decir, en el momento del efecto máximo) para 15 mg de rivaroxabán dos veces al día variaron de 17 a 32 s y para 20 mg de rivaroxabán una vez al día de 15 a 30 s. En el punto mínimo (8 - 16 h después de la ingesta de comprimidos), los percentiles 5/95 para 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 s y para 20 mg una vez al día (18 - 30 h después de la ingesta de comprimidos) de 13 a 20 s.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben rivaroxabán para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas, los percentiles 5/95 para PT (Neoplastin) 1 - 4 horas después de la ingesta de comprimidos (es decir, en el momento del efecto máximo) en pacientes tratados con 20 mg una vez al día varió de 14 a 40 s y en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día de 10 a 50 s. En el punto mínimo (16 - 36 h después de la toma del comprimido), los percentiles 5/95 en pacientes tratados con 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 s y en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con 15 mg una vez al día de 12 a 26 s.

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).

#### Población pediátrica

La determinación del TP (reactivo de neoplastin), TTPa y ensayo anti-Xa (con una prueba cuantitativa calibrada) muestra una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas en los niños. La correlación entre el anti-Xa y las concentraciones plasmáticas es lineal, con una pendiente cercana a 1. Pueden producirse discrepancias individuales con valores anti-Xa más altos o más bajos en comparación con las concentraciones plasmáticas correspondientes. Durante el tratamiento clínico con rivaroxabán no es necesario realizar una vigilancia rutinaria de los parámetros de coagulación. Sin embargo, si está clínicamente indicado, las concentraciones de rivaroxabán se pueden medir con pruebas cuantitativas calibradas de anti-factor Xa en mcg/l (ver en la tabla 13 de la sección 5.2 los rangos de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán observadas en niños). Cuando se use la prueba de anti-Xa para cuantificar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en niños debe tenerse en cuenta el límite inferior de cuantificación. No se ha establecido ningún umbral de acontecimientos de eficacia o seguridad.

#### Eficacia clínica y seguridad

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

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

En el estudio pivotal doble ciego ROCKET AF, se aleatorizaron 14.264 pacientes para recibir rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de

creatinina de 30 a 49 ml/min) o warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico de 2.0 a 3.0). La mediana del tiempo en tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses.

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

Rivaroxabán no fue inferior a la warfarina para la variable primaria de eficacia compuesta de ictus y embolia sistémica fuera del SNC. En la población por protocolo y durante el tratamiento, se observó ictus o embolia sistémica en 188 pacientes tratados con rivaroxabán (1,71 % por año) y 241 tratados con warfarina (2,16 % por año) (HR: 0,79; IC 95 %: 0,66-0,96;  $p < 0,001$  para no inferioridad). Entre todos los pacientes aleatorizados y analizados según intención de tratamiento, los acontecimientos primarios ocurrieron en 269 en pacientes tratados con rivaroxabán (2,12 % por año) y 306 en los tratados con warfarina (2,42 % por año) (HR: 0,88; IC 95 %: 0,74-1,03;  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $p = 0,117$  para superioridad). Los resultados para las variables secundarias analizadas en orden de importancia en el análisis de intención por tratar se muestran en la Tabla 4.

Entre los pacientes del grupo de warfarina, los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico (2,0 a 3,0) una media del 55 % del tiempo (mediana, 58 %; rango intercuartil, 43 a 71). El efecto de rivaroxabán no difirió según el grado de control del TRT (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0-3,0) de los centros en los cuartiles con igual tamaño ( $p = 0,74$  para la interacción). Dentro del cuartil más alto respecto al control de los centros, el cociente de riesgos (Hazard Ratio (HR)) de rivaroxabán frente a warfarina fue de 0,74 (IC 95%: 0,49-1,12).

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

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

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



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

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular <sup>a)</sup>		
	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	HR (IC 95%) valor de p
Hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Hemorragia mayor	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Muerte causada por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Hemorragia en órgano crítico*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Hemorragia intracraneal*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Descenso de hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Mortalidad por cualquier causa	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Población de seguridad, durante el tratamiento

\* Nominalmente significativo

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

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

En un estudio posautorización, no intervencionista, en más de 162.000 pacientes procedentes de cuatro países, se prescribió rivaroxabán para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con



fibrilación auricular no valvular. La tasa de acontecimientos de ictus isquémico fue de 0,70 (IC del 95%: 0,44 - 1,13) por cada 100 pacientes-año. Se produjeron hemorragias con resultado de hospitalización con unas tasas de acontecimientos por 100 pacientes-año de 0,43 (IC del 95%: 0,31 - 0,59) para hemorragias intracraneales, 1,04 (IC del 95%: 0,65 - 1,66) para hemorragias gastrointestinales, 0,41 (IC del 95%: 0,31 - 0,53) para hemorragias urogenitales y 0,40 (IC del 95%: 0,25 - 0,65) para otras hemorragias.

#### *Pacientes sometidos a cardioversión*

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

#### *Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent*

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

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

La variable primaria de seguridad, los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos, se produjo en 109 (15,7%), 117 (16,6%) y 167 (24,0%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC 95% 0,47 - 0,76;  $p < 0,001$ , y HR 0,63, IC 95% 0,50 - 0,80,  $p < 0,001$ , respectivamente). La variable secundaria (compuesto de acontecimientos cardiovasculares, muerte CV, IM o ictus) ocurrió en 41 (5,9%), 36 (5,1%) y 36 (5,2%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada una de las pautas de rivaroxabán mostró una reducción significativa de los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con la pauta de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una ICP con colocación de stent.

El objetivo primario de PIONEER AF-PCI fue evaluar la seguridad. Los datos sobre la eficacia (incluidos los acontecimientos tromboembólicos) en esta población son limitados.

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

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán en el tratamiento inicial y continuado de la TVP aguda y de la EP y en la prevención de sus recurrencias. En 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 6) 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 6 Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein DVT**

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

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 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 7 Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein PE**

Población del estudio	4.832 pacientes con EP sintomática aguda	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán <sup>a)</sup> 3, 6 o 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 o 12 meses N=2.413
TEV sintomático recurrente*	50	44

	(2,1%)	(1,8%)
EP sintomática recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP y TVP sintomáticas	0	2 (<0,1%)
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Acontecimientos hemorrágicos mayores	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 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 8).

**Tabla 8 Resultados de eficacia y seguridad del análisis agrupado de los estudios de fase III Einstein DVT y Einstein PE**

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

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

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

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

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

En el estudio Einstein Extension (ver Tabla 9), rivaroxabán fue superior a placebo en cuanto a las variables 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 9 Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Extension**

Población del estudio	1.197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención del TEV recurrente	
Pauta del tratamiento y duración	Rivaroxabán <sup>a)</sup> 6 o 12 meses N=602	Placebo 6 o 12 meses N=594
TEV recurrente y sintomático*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurrente y sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurrente y sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Hemorragia mayor	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxabán 20 mg una vez al día

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

En el estudio Einstein Choice (ver Tabla 10), rivaroxabán 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto a la variable 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 10 Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Choice**

Población del estudio	3.396 pacientes continuaron la prevención del tromboembolismo venoso recurrente		
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día N=1.107	Rivaroxabán 10 mg una vez al día N=1.127	ASA 100 mg una vez al día N=1.131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartil]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV sintomático recurrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomática recurrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recurrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV sintomático recurrente, IM, ictus o embolia sistémica no SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Hemorragia mayor	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001 (superioridad) 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)

+ 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)

++ 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.

#### Población pediátrica

##### Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en pacientes pediátricos

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

El estudio EINSTEIN Junior de fase III fue un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, con control activo y abierto realizado en 500 pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre el nacimiento y < 18 años) con TEV agudo confirmado.

Incluyó a 276 niños de 12 a < 18 años, 101 niños de 6 a < 12 años, 69 niños de 2 a < 6 años y 54 niños < 2 años.

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



en el grupo de rivaroxabán. 22 de los pacientes con TSVC tuvieron una infección del SNC (13 pacientes en el grupo de rivaroxabán y 9 pacientes en el grupo comparador).

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

Los pacientes recibieron tratamiento inicial con dosis terapéuticas de HNF, HBPM o fondaparinux durante al menos 5 días y fueron asignados aleatoriamente 2:1 para recibir dosis ajustadas al peso corporal de rivaroxabán o del tratamiento del grupo comparador (heparinas, AVK) durante el periodo de tratamiento del estudio principal de 3 meses (1 mes para niños < 2 años con TEV-CVC). Al final del periodo de tratamiento del estudio principal, se repitió la prueba diagnóstica por imagen que se realizó al inicio, si era clínicamente factible. El tratamiento del estudio podía ser suspendido en este punto o continuado, a discreción del investigador, hasta un total de 12 meses (para niños < 2 años con TEV-CVC hasta 3 meses).

La variable primaria de eficacia fue un TEV sintomático recurrente. La variable primaria de seguridad fue la combinación de hemorragia grave y hemorragia no grave clínicamente relevante (HNGCR). Todos los datos de eficacia y seguridad fueron adjudicados centralmente por un comité independiente que no conocía la asignación del tratamiento. Los resultados de eficacia y seguridad se muestran a continuación en las tablas 11 y 12.

Se produjeron TEV recurrentes en el grupo de rivaroxabán en 4 de 335 pacientes y en el grupo del tratamiento comparador en 5 de 165 pacientes. La combinación de hemorragia grave y HNGCR fue notificada en 10 de 329 pacientes (3%) tratados con rivaroxabán y en 3 de 162 pacientes (1,9%) tratados con el comparador. El beneficio clínico neto (TEV recurrente sintomático más acontecimientos de hemorragia grave) fue notificado en el grupo de rivaroxabán en 4 de 335 pacientes y en el grupo comparador en 7 de 165 pacientes. La normalización de la carga trombotica en el diagnóstico por imagen repetido se produjo en 128 de 335 pacientes en tratamiento con rivaroxabán y en 43 de 165 pacientes del grupo de comparación. Estos resultados fueron en general similares entre los grupos de edad. Hubo 119 (36,2%) niños con algún tipo de hemorragia relacionada con el tratamiento en el grupo de rivaroxabán y 45 (27,8%) niños en el grupo comparador.

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

<b>Acontecimiento</b>	<b>Rivaroxabán N=335*</b>	<b>Comparador N=165*</b>
TEV recurrente (variable primaria de eficacia)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	5 (3,0%, IC 95% 1,2% - 6,6%)
Combinado: TEV sintomático recurrente + deterioro asintomático en la repetición de imágenes	5 (1,5%, IC 95% 0,6% - 3,4%)	6 (3,6%, IC 95% 1,6% - 7,6%)
Combinado: TEV sintomático recurrente + deterioro asintomático + sin cambios en la repetición de imágenes	21 (6,3%, IC 95% 4,0% - 9,2%)	19 (11,5%, IC 95% 7,3% - 17,4%)
Normalización en la repetición de imágenes	128 (38,2%, IC 95% 33,0% - 43,5%)	43 (26,1%, IC 95% 19,8% - 33,0%)
Combinado: TEV sintomático recurrente + hemorragia grave (beneficio clínico neto)	4 (1,2%, IC 95% 0,4% - 3,0%)	7 (4,2%, IC 95% 2,0% - 8,4%)
Embolia pulmonar mortal o no mortal	1 (0,3%, IC 95% 0,0% - 1,6%)	1 (0,6%, IC 95% 0,0% - 3,1%)

\*CAC= conjunto de análisis completo, todos los niños que fueron asignados aleatoriamente

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

	<b>Rivaroxabán N=329*</b>	<b>Comparador N=162*</b>
Combinado: hemorragia grave + HNGCR (variable primaria de seguridad)	10 (3,0%, IC 95% 1,6% - 5,5%)	3 (1,9%, IC 95% 0,5% - 5,3%)
Hemorragia grave	0 (0,0%, IC 95% 0,0% - 1,1%)	2 (1,2%, IC 95% 0,2% - 4,3%)
Cualquier hemorragia relacionada con el tratamiento	119 (36,2%)	45 (27,8%)

\*CAS= conjunto de análisis de seguridad, todos los niños que fueron asignados aleatoriamente y recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio

El perfil de eficacia y seguridad de rivaroxabán fue generalmente similar en la población pediátrica con TEV y en la población adulta con TVP/EP, sin embargo, la proporción de sujetos con cualquier hemorragia fue superior en la población pediátrica con TEV en comparación con la población adulta con TVP/EP.

#### 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 acontecimientos 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 acontecimientos 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

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

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

Debido a la disminución de la absorción, se determinó una biodisponibilidad oral del 66 % para 20 mg de rivaroxabán en ayunas. Cuando se administró 20 mg de rivaroxabán junto con alimentos, se observaron aumentos en el AUC medio del 39 % en comparación con la ingesta en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una alta biodisponibilidad oral. Las cápsulas de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg se deben tomar con alimentos (ver sección 4.2).

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación recientes, rivaroxabán en dosis de

10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, el rivaroxabán muestra una absorción limitada por disolución con una biodisponibilidad y tasa de absorción disminuidas al aumentar la dosis.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada, con una variabilidad interindividual (CV%) que oscila entre el 30 % y el 40 %.

La absorción de rivaroxabán depende del sitio donde se libera en el tracto gastrointestinal. Se ha notificado una disminución del 29% y del 56% en el AUC y la  $C_{max}$ , en comparación con 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, se debe evitar 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.

#### *Población pediátrica*

Los niños recibieron una forma oral sólida o una suspensión oral de rivaroxabán durante o inmediatamente después de la alimentación o la ingesta de alimentos y con una cantidad normal de líquido para garantizar una dosificación fiable en los niños. Al igual que en los adultos, rivaroxabán se absorbe en los niños fácilmente después de su administración oral en forma de forma farmacéutica sólida o formulación de granulado para suspensión oral. No se observó ninguna diferencia en la tasa de absorción ni en el grado de absorción entre la forma farmacéutica sólida y la formulación de granulado para suspensión oral. No se dispone de datos sobre la PK tras la administración intravenosa a niños, por lo que se desconoce la biodisponibilidad absoluta del rivaroxabán en los niños. Se encontró una disminución de la biodisponibilidad relativa con dosis crecientes (en mg/kg de peso corporal), lo que sugiere limitaciones de la absorción para dosis más altas, incluso cuando se toman junto con alimentos.

Las cápsulas de rivaroxabán 20 mg se deben tomar con la alimentación o con los alimentos (ver sección 4.2).

#### Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas en adultos 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.

#### *Población pediátrica*

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

#### Biotransformación y eliminación

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

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

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

Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de

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

#### *Población pediátrica*

No se dispone de datos sobre el metabolismo específico en niños. No se dispone de datos sobre la PK tras la administración intravenosa de rivaroxabán a niños. El aclaramiento estimado mediante modelización de la PK poblacional en niños (intervalo de edad de 0 a < 18 años) tras la administración oral de rivaroxabán depende del peso corporal y puede describirse con una función alométrica, con un promedio de 8 l/h para un sujeto con un peso corporal de 82,8 kg. Los valores de las medias geométricas de las semividas de disposición ( $t_{1/2}$ ) estimadas mediante la modelización de la PK poblacional disminuyen a medida que disminuye la edad y oscilan entre 4,2 h en los adolescentes y aproximadamente 3 h en los niños de 2 a 12 años hasta 1,9 y 1,6 h en los niños de 0,5 a < 2 años y de menos de 0,5 años, respectivamente.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Sexo*

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Peso corporal*

En adultos, los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg o > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis. En los niños, rivaroxabán se dosifica en función del peso corporal. Un análisis exploratorio no reveló un efecto relevante del peso insuficiente o la obesidad en la exposición a rivaroxabán en los niños.

##### *Origen étnico*

En adultos, 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.

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

##### *Insuficiencia hepática*

Los pacientes adultos 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).

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

#### *Insuficiencia renal*

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

Debido a 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).

No se dispone de datos clínicos en niños de 1 año de edad o más con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Datos farmacocinéticos en pacientes

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

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

**Tabla 13 Estadísticas resumidas (media geométrica [intervalo del 90%]) de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de rivaroxabán (mcg/l) según pauta de dosificación y edad**

Intervalos de tiempo								
<b>1 vez/día</b>	<b>N</b>	<b>12 – &lt; 18 años</b>	<b>N</b>	<b>6 - &lt;12 años</b>				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<b>2 veces/día</b>	<b>N</b>	<b>6 – &lt; 12 años</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 años</b>	<b>N</b>	<b>0,5 - &lt; 2 años</b>		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c. - n.c.)		
<b>3 veces/día</b>	<b>N</b>	<b>2 - &lt; 6 años</b>	<b>N</b>	<b>Nacimiento-</b>	<b>N</b>	<b>0,5 - &lt; 2 años</b>	<b>N</b>	<b>Nacimiento –</b>



día		s		< 2 años				< 0,5 años
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 h post	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

n.c. = no calculado

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

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en niños y adolescentes hasta los 18 años.

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

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad 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 posnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Rivaroxabán se estudió en ratas jóvenes con una duración de tratamiento de hasta 3 meses a partir del cuarto día posnatal mostrando un aumento no relacionado con la dosis de la hemorragia periinsular. No se hallaron pruebas de toxicidad específica en los órganos diana.

## **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)  
Amarillo de quinoleína (E 104)  
Carmoisina (E 122)  
Azul patente V (E 131)

#### Tinta negra

Goma laca esterificada  
Propilenglicol (E 1520)  
Dióxido de titanio (E 171)

### **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: 14, 28, 30, 98 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. Después de la administración del contenido de la cápsula dura de 20 mg de rivaroxabán, la dosis debe ir seguida inmediatamente de alimentación enteral.

## **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**

89.087

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

Junio 2025

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

Diciembre 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>