FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivaroxabán cinfa 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).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.
Cápsula dura de 21,7 mm de longitud (tamaño "0") con tapa y cuerpo opacos de color marrón oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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 en sección 4.4 información sobre 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 del ictus y de la embolia sistémica en adultos
La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxabán una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

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

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

Tratamiento de 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 deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

	Periodo	**Programa de dosificación**	**Dosis total diaria**
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

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de rivaroxabán en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente rivaroxabán 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 deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

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

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 debe iniciarse 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 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 de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, esta debe tomarse lo antes posible después de advertirlo, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse 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 de la embolia sistémica:
  Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea ≤ 3,0.
- Tratamiento de la TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias en adultos y tratamiento del TEV y prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos:
  Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR sea ≤ 2,5.

Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxabán, los valores de INR 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 debe utilizarse (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. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de rivaroxabán a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2,0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxabán y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxabán, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas al menos 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 ≥ 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 deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

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

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
Adultos:
Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, rivaroxabán se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en 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 de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 5.2).

- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2).
  Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

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

Población pediátrica:
- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 - ≤ 80 ml/min/1,73 m^2): 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^2): no se recomienda el uso de rivaroxabán, ya que no se dispone de datos clínicos (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver las secciones 4.3 y 5.2).
No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

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

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

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

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent
Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de rivaroxabán 15 mg una vez al día (o rivaroxabán 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en niños de 0 a 18 años 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
Rivaroxabán se administra por vía oral.
Las cápsulas deben administrarse con alimentos (ver sección 5.2).

Vertido de cápsulas
Para aquellos pacientes que no puedan tragar la cápsula entera, el contenido de la cápsula de rivaroxabán puede mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del contenido derramado de la cápsula se debe administrar el alimento.
El contenido de la cápsula de rivaroxabán derramada también se puede administrar a través de sonda gástrica (ver las secciones 5.2 y 6.6).

Niños y adolescentes de más de 50 kg de peso
Rivaroxabán es para uso por vía oral.
Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula con líquido. También debe tomarse con alimentos (ver sección 5.2). Las cápsulas deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas.

En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de
30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto.
El contenido de la cápsula no se debe derramar para intentar proporcionar una fracción de dosis de la cápsula.

Vertido de cápsulas
En el caso de los pacientes que no puedan tragar las cápsulas enteras, se debe utilizar productos que contengan rivaroxabán en forma de granulado para suspensión oral.
Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxabán, estas se podrán suministrar derramando el contenido de la cápsula de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes del uso y administrándolo por vía oral. El contenido espolvoreado de la cápsula de rivaroxabán se puede administrar a través de una 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 sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixabán, 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 con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver sección 5.2).

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia
Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de rivaroxabán 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 posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

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

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (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 aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ver sección 4.5).

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

Interacción con otros medicamentos
No se recomienda utilizar rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las

concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo 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 CYP3A4 como de la P-gp (ver sección 4.5).

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa (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 transcatéter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardiacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxabán 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 sometidos a ICP con colocación de stent
Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar
Rivaroxabán 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 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 se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxabán 20 mg en estas situaciones.

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

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

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán se deberá retrasar 24 horas. No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras 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 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 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/necrólisis 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.

Rivaroxabán cinfa contiene lactosa y sodio
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 en 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 del AUC y de 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 clínicamente relevante del tiempo de sangrado 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.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que 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_{trough} 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 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 está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en trece estudios pivotales 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 encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento 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 después de padecer 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 (tabla 2) (ver también sección 4.4. y "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" más adelante). 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 enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento 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[#]	0,74 por 100 pacientes-años*** [#]

* 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.
# Del estudio VOYAGER PAD.

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

Las frecuencias se definen como:
muy frecuentes (≥ 1/10)
frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
muy raras (< 1/10.000)
frecuencia no conocida (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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado)[A], trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock Anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardiacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis			Neumonía eosinofílica	
Trastornos gastrointestinales				

Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento[A], diarrea, vómitos[A]	Sequedad de boca			

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada[A], GGT elevada[A]	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades[A]	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia[B]), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar Hipoperfusión, nefropatía relacionada con anticoagulantes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre[A], edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado[A]		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada[A], lipasa elevada[A], amilasa elevada[A]			

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida[A]		Pseudoaneurisma vascular[C]		

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

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

C: observado como poco frecuente en la prevención de 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 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 posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sección 4.9 "Tratamiento de la hemorragia"). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-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 intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión, o nefropatía relacionada con anticoagulantes. Por lo tanto deberá tenerse 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 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 limitada absorción a dosis supraterapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media en adultos. Sin embargo, no se dispone de datos a dosis supraterapéuticas 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 intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, 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 de reversión 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 adultos 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
En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En pacientes que recibieron rivaroxabán para el tratamiento de la TVP y EP, y para la prevención de sus recurrencias, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo) variaron de 17 a 32 seg. en el caso de rivaroxabán 15 mg dos veces al día, y de 15 a 30 seg. en el caso de rivaroxabán 20 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (8 - 16 h después de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para la dosis de 15 mg dos veces al día variaron de 14 a 24 seg. y para la dosis de 20 mg una vez al día (18 - 30 h después de la toma del comprimido) variaron de 13 a 20 seg.

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

20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg. y para los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con la dosis de 15 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxabán en adultos sanos (n=22), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (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 de rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxabán mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa (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 recibió tratamiento con ácido acetilsalicílico y el 11,4% con antiarrítmicos de clase III, incluida la amiodarona.

Rivaroxabán fue no inferior a warfarina para la variable primaria de eficacia compuesta de ictus y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central. En la población por protocolo y durante el tratamiento se observó ictus o embolia sistémica en 188 pacientes tratados con rivaroxabán (1,71% anual) y en 241 pacientes tratados con warfarina (2,16% anual) (HR 0,79; IC 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 para no inferioridad). Entre todos los pacientes aleatorizados y analizados por intención de tratar, el número de pacientes que sufrieron un ictus o embolia sistémica fue de 269

en el caso de rivaroxabán (2,12% anual) y de 306 en los tratados con warfarina (2,42% anual) (HR 0,88; IC 95%, 0,74 - 1,03; P<0,001 para no inferioridad; P=0,117 para superioridad). Los resultados para las variables secundarias analizadas en orden de importancia en el análisis de intención por tratar se muestran en la Tabla 4.

En los pacientes del grupo tratado con warfarina, los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico de entre 2,0 y 3,0 un promedio del 55% del tiempo (mediana, 58%; rango intercuartil, 43 a 71). 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). En el cuartil más alto con respecto al control de los centros, el cociente de riesgos (hazard ratio (HR)) de rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,74 (IC 95%, 0,49 a 1,12).

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

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

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

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

Población del estudio	**Pacientes con fibrilación auricular no valvular[a)]**

Pauta de tratamiento	**Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)**	**Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)**	**HR (IC 95%) valor de p**
Hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Hemorragia mayor	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Muerte causada por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemorragia en órgano crítico*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraneal*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Descenso de hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular[a)]		
Pauta de tratamiento	**Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)**	**Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)**	**HR (IC 95%) valor de p**
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalidad por cualquier causa	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Población de seguridad, durante el tratamiento
* Nominalmente significativo

Además del estudio de fase III ROCKET AF, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, de un solo brazo, posautorización, no intervencionista, abierto (XANTUS) con adjudicación central de resultados, incluyendo acontecimientos tromboembólicos y hemorragia mayor. Se reclutaron 6.704 pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención del ictus y de la embolia sistémica fuera del sistema nervioso central (SNC) en condiciones de práctica clínica. En XANTUS, la puntuación media de $CHADS_2$ fue de 1,9 y la de HAS-BLED de 2,0, en comparación con la puntuación media de $CHADS_2$ y HAS-BLED de 3,5 y 2,8, respectivamente, en ROCKET AF. Se produjo hemorragia mayor en 2,1 por 100 pacientes-años. Se notificó hemorragia mortal en 0,2 por 100 pacientes-años y hemorragia intracraneal en 0,4 por 100 pacientes-años. Se registró ictus o embolia sistémica fuera del SNC en 0,8 por 100 pacientes-años.
Estas observaciones en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

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;

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

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 EP, Einstein Extension y Einstein Choice) se estudiaron más de 12.800 pacientes; adicionalmente, se realizó un análisis agrupado predefinido de los estudios Einstein DVT y Einstein PE. La duración combinada total del tratamiento en todos los estudios fue de 21 meses.

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

Para el tratamiento inicial de la TVP aguda se administró rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas 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,

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

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 (≥ 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); 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.

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

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

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

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

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

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

En el estudio Einstein PE (ver Tabla 7) rivaroxabán demostró ser no inferior a la enoxaparina/AVK para la variable primaria de eficacia (p = 0,0026 (prueba de no inferioridad); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). El beneficio clínico neto pre-especificado (resultado de eficacia primaria más acontecimientos de sangrado mayor) se reportó con un HR de 0,849 ((IC del 95%: 0,633 - 1,139), valor nominal de p = 0,275). Los valores 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[a)] 3, 6 o 12 meses N=2.419**	**Enoxaparina/AVK[b)] 3, 6 o 12 meses N=2.413**

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

TEV sintomático recurrente*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomática recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP y TVP sintomáticas	0	2 (<0,1%)
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Acontecimientos hemorrágicos mayores	26 (1,1%)	52 (2,2%)

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

Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y PE (ver Tabla 8).

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

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

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día
b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK
* p <0,0001 (no-inferioridad; HR pre-especificado de 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

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

En el estudio Einstein Extension (ver Tabla 9), rivaroxabán fue superior a placebo en cuanto a las

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

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	**Rivaroxabán[a)] 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**	**AAS 100 mg una vez al día N=1.131**
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartil]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV sintomático recurrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomática recurrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recurrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)

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

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 AAS 100 mg una vez al día; HR=0,34 (0,20–0,59)
** p < 0.001 (superioridad) rivaroxabán 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14–0,47)
$^{+}$ Rivaroxabán 20 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,44 (0,27 - 0,71), p = 0,0009 (nominal)
$^{++}$ Rivaroxabán 10 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,32 (0,18 - 0,55), p < 0,0001 (nominal)

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

En un estudio 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).

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

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 trombótica 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

Acontecimiento	Rivaroxabán N=335*	Comparador N=165*
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	5	6

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

asintomático en la repetición de imágenes	(1,5%, IC 95% 0,6% - 3,4%)	(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

	Rivaroxabán N=329*	**Comparador N=162***
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 antifosfolipídico 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 antifosfolipídico y que presentaban un alto riesgo de sufrir episodios tromboembólicos (positivos en las 3 pruebas de anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I). El estudio se finalizó prematuramente tras la inclusión de 120 pacientes debido a un exceso de eventos en los pacientes del grupo de rivaroxabán. El seguimiento medio fue de 569 días. Se aleatorizó a 59 pacientes al grupo de rivaroxabán 20 mg (15 mg en el caso de los pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <50 ml/min) y 61 al grupo de warfarina (INR de 2,0-3,0). Se produjeron eventos tromboembólicos en el 12% de los pacientes aleatorizados al grupo de rivaroxabán (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio).

No se notificaron episodios en los pacientes aleatorizados al grupo de warfarina. Se observaron hemorragias mayores en 4 pacientes (7%) del grupo de rivaroxabán y 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.

Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular 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 y 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% de rivaroxabán 20 mg en condiciones de ayuno. Cuando rivaroxabán 20 mg se tomó junto con alimentos, se observaron aumentos del AUC media del 39% en comparación con la toma en condiciones de ayuno, lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (ver sección 4.2).

Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación reciente, rivaroxabán 10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una disolución limitada, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción al aumentar la dosis.

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

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

La biodisponibilidad (AUC y Cmáx) fue comparable entre el contenido de rivaroxabán 20 mg cápsulas espolvoreado y administrado con puré de manzana y el producto de referencia (Xarelto) 20 mg comprimido, 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 sólida oral 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

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

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 deben tomarse con la alimentación o con los alimentos (ver sección 4.2).

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

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

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

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

h en los niños de 0,5 a < 2 años y de menos de 0,5 años, respectivamente.

Poblaciones especiales

Sexo

En los adultos, no hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre 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 los 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 los adultos, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericanos, de origen latinoamericano, japonés o chino, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas.

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes cirróticos adultos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A), sólo presentaron cambios menores en la farmacocinética de rivaroxabán (aumento medio del AUC de 1,2 veces), lo que fue casi comparable 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 los 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 los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP se incrementó en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles a 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 los adultos, se observó un aumento de la exposición a rivaroxabán correlacionado con la

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

disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 - 80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) aumentaron 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente.

Los aumentos correspondientes en los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó en factores de 1,3, 2,2 y 2,4, respectivamente. No hay datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

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

No se recomienda su 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^2).

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

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

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								
o.d.	**N**	**12 - < 18 años**	**N**	**6 - <12 años**				
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.i.d.	**N**	**6 - < 12 años**	**N**	**2 - < 6 años**	**N**	**0,5 - < 2 años**		
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.)		
t.i.d.	**N**	**2 - < 6 años**	**N**	**Nacimiento - < 2 años**	**N**	**0,5 - < 2 años**	**N**	**Nacimiento - < 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)

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

7-8 h post	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = una vez al día, b.i.d. = dos veces al día, t.i.d. tres veces al día, n.c. = no calculado
Los valores por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) 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 alrededor de 3 a 4 seg/(100 µg/l). Los resultados de los análisis de la relación PK/PD en las fases II y III fueron consistentes con los datos establecidos en los 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 con dosis únicas, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA a niveles de exposición clínicamente relevantes.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxabán (p. ej. complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Rivaroxabán se estudió en ratas jóvenes con una duración de tratamiento de hasta 3 meses a partir del cuarto día postnatal 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

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

6.1 Lista de excipientes

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

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Óxido de hierro rojo (E-172)
Óxido de hierro negro (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años..

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVdC/Aluminio y de Aluminio/Aluminio con 28 o 100 (envase clínico) cápsulas.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.713

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

Julio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

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/)

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