

**TROMVAX 10 / TROMVAX 15 / TROMVAX 20**  
**Rivaroxaban 10 mg / Rivaroxaban 15 mg / Rivaroxaban 20 mg**  
**Tableta recubierta**

**1. COMPOSICIÓN**

**TROMVAX 10**

Cada tableta recubierta contiene:  
Rivaroxaban..... 10 mg  
Excipientes c.s.p.

**TROMVAX 15**

Cada tableta recubierta contiene:  
Rivaroxaban..... 15 mg  
Excipientes c.s.p.

**TROMVAX 20**

Cada tableta recubierta contiene:  
Rivaroxaban..... 20 mg  
Excipientes c.s.p.

**2. INFORMACIÓN CLÍNICA - INDICACIÓN TERAPEUTICA**

**2.1. Reducción de riesgo de ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

Rivaroxaban está indicado para reducir el riesgo de ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Existen datos limitados sobre la eficacia relativa de Rivaroxaban y de warfarina en la reducción del riesgo de ictus y de la embolia sistémica cuando el tratamiento con warfarina está bien controlada.

**2.2. Tratamiento de la trombosis venosa profunda**

Rivaroxaban está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP).

**2.3. Tratamiento de la embolia pulmonar**

Rivaroxaban está indicado para el tratamiento de la embolia pulmonar (EP).

**2.4. Reducción en el riesgo de recurrencias de la trombosis venosa profunda y/o de la embolia pulmonar**

Rivaroxaban está indicado para la reducción en el riesgo de recurrencias de la TVP y/o de la EP en pacientes con riesgo continuo de TVP y/o EP recurrente tras completar el tratamiento inicial que dura al menos 6 meses.

**2.5. Profilaxis de la trombosis venosa profunda tras cirugía de reemplazo de rodilla o cadera**

Rivaroxaban está indicado para la profilaxis de la TVP, que puede conducir a la EP en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera.

**2.6. Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedades medicamente agudas con riesgo de acontecimientos tromboembólicos sin alto riesgo de hemorragia**

Rivaroxaban está indicado para la profilaxis de tromboembolismo venoso (TEV) y muerte relacionada con TEV durante la hospitalización y después del alta hospitalaria en pacientes adultos ingresados por una enfermedad medicamente aguda que corren el riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas debido a una restricción moderada o grave de la movilidad y otros factores de riesgo para el TEV y que no corren un alto riesgo de hemorragia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**2.7. Reducción de riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP)**

Rivaroxaban, en combinación con aspirina, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) e ictus) en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP).

**3. Dosis y Vía de Administración**

**3.1. Dosis recomendada**

Tabla 1: Dosis recomendada

Indicación	Consideraciones renales *	Posología	Alimento/Tiempo †
Reducción del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular	CrCl >50 mL/min	20 mg una vez al día	Tomar con la cena.
	CrCl ≤50 mL/min <sup>§</sup>	15 mg una vez al día	Tomar con la cena.
Tratamiento de la TVP y/o de la EP	CrCl ≥15 mL/min <sup>§</sup>	15 mg <u>dos veces al día</u> ▼ después de 21 días, cambiar a ▼ 20 mg <u>una vez al día</u>	Tomar con alimentos, a la misma hora todos los días.
	CrCl < 15 mL/min	Evitar el uso	

<b>Reducción de riesgo de recurrencias de la TVP y/o de la EP en pacientes con riesgo</b>	CrCl $\geq$ 15 mL/min <sup>§</sup>	10 mg una vez al día, después de al menos 6 meses del tratamiento anticoagulante estándar	Tomar con o sin alimentos.
<b>continuo de TVP y/o EP</b>	CrCl <15 mL/min	Evitar el uso	
<b>Profilaxis de la TVP tras:</b>			
<b>- Cirugía de reemplazo de cadera<sup>‡</sup></b>	CrCl $\geq$ 15 mL/min <sup>§</sup>	10 mg una vez al día durante 35 días, 6-10 horas tras la cirugía una vez que se haya establecido la hemostasia	Tomar con o sin alimentos.
	CrCl < 15 mL/min	Evitar el uso	
<b>- Cirugía de reemplazo de rodilla<sup>‡</sup></b>	CrCl $\geq$ 15 mL/min <sup>§</sup>	10 mg una vez al día durante 12 días, 6-10 horas tras la cirugía una vez que se haya establecido la hemostasia	Tomar con o sin alimentos.
	CrCl < 15 mL/min	Evitar el uso	
<b>Profilaxis de TEV en pacientes con enfermedad medicamentosa aguda con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia</b>	CrCl $\geq$ 15 mL/min <sup>§</sup>	10 mg una vez al día, en el hospital y después del alta hospitalaria, por una duración total recomendada de 31 a 39 días	Tomar con o sin alimentos.
	CrCl < 15 mL/min	Evitar el uso	
<b>Reducción de riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte CV, IM e ictus) en la EAC crónica o la EAP</b>	No se necesita ajustar la dosis en función a CrCl	2.5 mg dos veces al día, más aspirina (75 - 100 mg) una vez al día	Tomar con o sin alimentos.

\* Calcular el CrCl según el peso real. Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Administración durante el embarazo, lactancia y en poblaciones especiales

† Ver Propiedades Farmacológicas

‡ Ver Dosis y Vía de Administración

§ Pacientes con CrCl < 30 ml/min, no se estudiaron, pero se espera que la administración de Rivaroxabán produzca concentraciones séricas de rivaroxabán similares a los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a < 50 ml/min). (consulte uso en poblaciones específicas).

### **3.2. Cambio de tratamiento a Rivaroxaban.**

*Cambio de tratamiento con Warfarina a Rivaroxaban:* cuando a los pacientes se les cambie el tratamiento con warfarina a Rivaroxaban, deberá interrumpirse el tratamiento con warfarina e iniciarse el tratamiento con Rivaroxaban tan pronto como el índice internacional normalizado (INR) sea inferior a 3.0 para evitar períodos de anticoagulación inadecuada.

*Cambio de tratamiento con Rivaroxaban a warfarina:* no se dispone de datos de ensayos clínicos para guiar a los pacientes en el cambio de tratamiento con Rivaroxaban a warfarina. Rivaroxaban afecta al INR, por lo que las mediciones realizadas del INR durante la administración concomitante con warfarina pueden no ser útiles para determinar la dosis adecuada de warfarina. Un enfoque consiste en interrumpir el tratamiento con Rivaroxaban e iniciar el tratamiento con un anticoagulante por vía parenteral y warfarina en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivaroxaban.

*Cambio de tratamiento con Rivaroxaban a anticoagulantes distintos de warfarina:* para los pacientes que actualmente toman Rivaroxaban y están en transición a un tratamiento con anticoagulante de inicio rápido de acción, deberá interrumpirse el tratamiento con Rivaroxaban y administrarse la primera dosis del otro anticoagulante (por vía oral o parenteral) en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivaroxaban (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

*Cambio de tratamiento anticoagulantes distintos de warfarina a Rivaroxaban:* para los pacientes que actualmente están recibiendo un anticoagulante que no sea warfarina, deberá iniciarse el tratamiento con Rivaroxaban de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración nocturna programada del medicamento (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular o anticoagulante por vía oral sin warfarina) y deberá omitirse la administración del anticoagulante distinto. En el caso de heparina no fraccionada intravenosa administrada por perfusión continua, deberá interrumpirse la perfusión e iniciarse el tratamiento con Rivaroxaban al mismo tiempo.

### **3.3. Suspensión por cirugía y otras intervenciones**

Si se debe suspender la anticoagulación para reducir el riesgo de hemorragia con procedimientos quirúrgicos o de otro tipo, se debe suspender el tratamiento con Rivaroxaban al menos 24 horas antes del procedimiento para reducir el riesgo de hemorragia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Al decidir si un procedimiento debe posponerse hasta 24 horas después de la última dosis de Rivaroxaban, se debe sopesar el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. El tratamiento con Rivaroxaban debe reiniciarse tras la cirugía u otros procedimientos tan pronto como se haya establecido la hemostasia adecuada, tener en cuenta que el tiempo para el inicio del efecto terapéutico es corto (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Si no se pueden tomar medicamentos por vía oral durante o tras la intervención quirúrgica, considerar la posibilidad de administrar un anticoagulante parenteral.

### **3.4. Dosis olvidada**

- Para pacientes que reciben 2.5 mg dos veces al día: si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar una dosis única de Rivaroxaban de 2.5 mg como se recomienda a la siguiente hora programada.
- Para pacientes que reciben 15 mg dos veces al día: el paciente debe tomar Rivaroxaban inmediatamente para asegurar la ingesta de 30 mg de Rivaroxaban por día. Se pueden tomar dos tabletas de 15 mg a la vez.
- Para pacientes que reciben 20 mg, 15 mg o 10 mg una vez al día: el paciente debe tomar la dosis olvidada de Rivaroxaban inmediatamente. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

### **3.5. Opciones de administración**

Para los pacientes que no pueden ingerir tabletas enteras, las tabletas de Rivaroxaban (todas las concentraciones) pueden triturarse y mezclarse con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Después de la administración de una tableta triturada del tratamiento con Rivaroxaban de 15 mg o 20 mg, la dosis debe seguirse de inmediato por la comida. No se requiere la administración con alimentos para las tabletas de 2.5 mg o 10 mg (Propiedades Farmacológicas).

*Administración mediante sonda nasogástrica (NG) o sonda de alimentación gástrica:*

tras confirmar la colocación de la sonda gástrica, las tabletas de Rivaroxaban (todas las concentraciones) pueden triturarse y suspenderse en 50 mL de agua y administrarse mediante una sonda NG o sonda de alimentación gástrica. Dado que la absorción de Rivaroxaban depende del lugar de liberación del fármaco, evitar la administración de Rivaroxaban de forma distal al estómago, ya que esto puede dar lugar a una reducción de la absorción y, por tanto, a una exposición reducida al fármaco. Tras la administración de una tableta de Rivaroxaban de 15 mg o 20 mg triturada, la dosis debe seguirse inmediatamente por alimentación enteral. No se requiere alimentación enteral después de la administración de las tabletas de 2.5 mg o 10 mg (Propiedades Farmacológicas).

Las tabletas de Rivaroxaban trituradas (todas las concentraciones) son estables en agua y con puré de manzana hasta por 4 horas. Un estudio de compatibilidad in vitro indicó que no hay adsorción de Rivaroxaban de una suspensión de agua de una tableta Rivaroxaban triturada a una sonda nasogástrica (NG) de silicona o de PVC.

#### **4. Contraindicaciones**

El tratamiento con Rivaroxaban está contraindicado en pacientes con:

- hemorragia patológica activa (Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- reacción de hipersensibilidad grave al tratamiento con Rivaroxaban (por ejemplo, reacciones anafilácticas) (ver Reacciones adversas).

#### **5. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **5.1. Mayor riesgo de acontecimientos trombóticos tras la suspensión prematura**

La suspensión prematura de cualquier anticoagulante oral, incluido Rivaroxaban, en ausencia de una anticoagulación alternativa adecuada aumenta el riesgo de acontecimientos trombóticos. Se observó una mayor tasa de ictus durante la transición del tratamiento con Rivaroxaban a warfarina en ensayos clínicos en pacientes con fibrilación auricular. Si se suspende el tratamiento con Rivaroxaban por una razón que no sea hemorragia patológica o la finalización de un ciclo del tratamiento, considerar la cobertura con otro anticoagulante (ver Dosis y Vía de Administración).

##### **5.2. Riesgo de hemorragia**

El tratamiento con Rivaroxaban aumenta el riesgo de hemorragia y puede provocar hemorragias graves o mortales. Al decidir si prescribir el tratamiento con Rivaroxaban a pacientes con mayor riesgo de hemorragia, se debe sopesar el riesgo de acontecimientos trombóticos frente al riesgo de hemorragia.

Evaluar de inmediato cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre y considerar la necesidad de reposición de sangre. Suspender el tratamiento con Rivaroxaban en pacientes con hemorragia patológica activa. La vida media de eliminación terminal de Rivaroxaban es de 5 a 9 horas en pacientes sanos de 20 a 45 años.

El uso concomitante de otros medicamentos que alteran la hemostasia aumenta el riesgo de hemorragia. Estos incluyen aspirina, inhibidores plaquetarios P2Y12, tratamiento antiagregante doble, otros agentes antitrombóticos, tratamiento fibrinolítico, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

El uso concomitante de medicamentos que se conocen como inhibidores de la gp-P e inhibidores potentes del CYP3A aumenta la exposición al Rivaroxaban y puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### Riesgo de hemorragia en pacientes con enfermedades medicamente agudas con alto riesgo de hemorragia

Los pacientes con enfermedades medicamente agudas con las siguientes afecciones tienen un mayor riesgo de hemorragia con el uso de Rivaroxaban para la profilaxis primaria de TEV: antecedentes de bronquiectasia, cavitación pulmonar o hemorragia pulmonar, cáncer activo (es decir, someterse a un tratamiento agudo de cáncer en el hospital), úlcera gastroduodenal en los tres meses previos al tratamiento, antecedentes de hemorragia en los tres meses previos al tratamiento o tratamiento antiagregante doble. El tratamiento con Rivaroxaban no debe usarse para la profilaxis primaria de TEV en estos pacientes medicamente hospitalizados con enfermedades agudas con alto riesgo de hemorragia.

#### Reversión del efecto anticoagulante

Se encuentra disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa de Rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxaban sea dializable (ver Propiedades Farmacológicas). No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de Rivaroxaban. Se puede considerar el uso de agentes de reversión de procoagulantes, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo

de protrombina activado o el factor VIIa recombinante, pero no se ha evaluado en estudios clínicos de eficacia y seguridad. No se recomienda monitorizar el efecto anticoagulante de Rivaroxaban mediante un ensayo de coagulación (PT, INR o aPTT) o actividad anti-factor Xa (FXa).

### **5.3. Anestesia epidural/espinal o punción lumbar**

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o punción lumbar, los pacientes tratados con agentes anticoagulantes para la prevención de complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de Rivaroxaban y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de Rivaroxaban (ver Propiedades Farmacológicas). La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de Rivaroxaban es bajo; sin embargo, no se conoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente.

No se debe retirar un catéter epidural o intratecal permanente antes de que hayan transcurrido al menos 2 semividas (es decir, 18 horas en pacientes jóvenes de 20 a 45 años y 26 horas en pacientes de edad avanzada de 60 a 76 años), después de la última administración de Rivaroxaban (ver Propiedades Farmacológicas). La siguiente dosis de Rivaroxaban no debe administrarse antes de las 6 horas posteriores a la extracción del catéter. Si se produce una punción traumática, la administración de Rivaroxaban se deberá retrasar durante 24 horas.

Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de anestesia/analgesia epidural o espinal o punción lumbar, se debe controlar con frecuencia para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor de espalda en la línea media, deficiencias sensoriales y motoras (entumecimiento, hormigueo o debilidad de extremidades inferiores), disfunción intestinal y/o vesical. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriores. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar un diagnóstico y tratamiento urgentes, incluida la consideración de la descompresión de la médula espinal, aunque dicho tratamiento no prevenga o revierta las secuelas

neurológicas.

#### **5.4. Uso en pacientes con insuficiencia renal**

##### Fibrilación auricular no valvular

Se debe evaluar periódicamente la función renal según esté clínicamente indicado (es decir, con mayor frecuencia en situaciones en las que la función renal puede disminuir) y se debe ajustar el tratamiento en consecuencia (ver Dosis y Vía de Administración). Se debe considerar el ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento con Rivaroxaban en pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda mientras toman Rivaroxaban (ver Administración durante el embarazo, lactancia y en poblaciones especiales).

##### Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) y reducción de riesgo de recurrencias de la TVP y EP

En pacientes con CrCl <30 mL/min, la exposición a Rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en comparación con pacientes con función renal normal. Existen datos clínicos limitados en pacientes con CrCl 15 a < 30 mL/min; por lo tanto, se debe observar de cerca y evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con CrCl < 15 mL/min (incluidos los pacientes en diálisis); por lo tanto, se debe evitar el uso de Rivaroxaban en estos pacientes.

Se debe suspender el tratamiento con Rivaroxaban en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda durante el tratamiento (ver Administración durante el embarazo, lactancia y en poblaciones especiales).

##### Profilaxis de la trombosis venosa profunda tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

En pacientes con CrCl <30 mL/min, la exposición a Rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en comparación con pacientes con función renal normal. Existen datos clínicos limitados en pacientes con CrCl 15 a < 30 mL/min; por lo tanto, se debe observar de cerca y evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con CrCl < 15 mL/min (incluidos los pacientes en diálisis); por lo tanto, se debe evitar el uso de Rivaroxaban en estos pacientes.

Se debe suspender el tratamiento con Rivaroxaban en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda durante el tratamiento (ver Administración durante el embarazo, lactancia y en poblaciones especiales).

##### Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedades medicamente

agudas con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

En pacientes con CrCl <30 mL/min, la exposición a Rivaroxaban y los efectos farmacodinámicos aumentan en comparación con pacientes con función renal normal. Existen datos clínicos limitados en pacientes con CrCl 15 a < 30 mL/min; por lo tanto, se debe observar de cerca y evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en estos pacientes. No hay datos clínicos en pacientes con CrCl < 15 mL/min (incluidos los pacientes en diálisis); por lo tanto, se debe evitar el uso de Rivaroxaban en estos pacientes.

Se debe suspender el tratamiento con Rivaroxaban en pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda durante el tratamiento (ver Administración durante el embarazo, lactancia y en poblaciones especiales).

#### **5.5. Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

No se dispone de datos clínicos para pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se debe evitar el uso del tratamiento con Rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) o con alguna hepatopatía asociada a coagulopatía, ya que la exposición al medicamento y el riesgo de hemorragia pueden aumentar (ver Administración durante el embarazo, lactancia y en poblaciones especiales).

#### **5.6. Uso con la gp-P e inhibidores o inductores potentes del CYP3A**

Se debe evitar el uso concomitante del tratamiento con Rivaroxaban con inhibidores potentes del CYP3A y que se conoce con inhibidores combinados de la gp-P (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se debe evitar el uso concomitante del tratamiento con Rivaroxaban con medicamentos que se conocen con inductores combinados de la gp-P e inductores potentes del CYP3A (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### **5.7. Riesgo de hemorragia relacionada con el embarazo**

En mujeres embarazadas, el tratamiento con Rivaroxaban debe usarse solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto. La dosificación de Rivaroxaban en el embarazo no se ha estudiado. El efecto anticoagulante de Rivaroxaban no puede monitorearse con los ensayos de laboratorio estándar. Se debe evaluar de inmediato cualquier signo o síntoma que sugiera una pérdida de sangre

(por ejemplo, una disminución de la hemoglobina y/o hematocrito, hipotensión o sufrimiento fetal) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Administración durante el embarazo, lactancia y en poblaciones especiales).

#### **5.8. Pacientes con prótesis valvulares cardíacas**

Basándose del estudio GALILEO, no se recomienda el uso del tratamiento con Rivaroxaban en pacientes que se hayan sometido a un reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVR) ya que los pacientes aleatorizados al tratamiento con Rivaroxaban experimentaron tasas más altas de muerte y hemorragia en comparación con los aleatorizados a un régimen antiplaquetario. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en pacientes con otras prótesis valvulares cardíacas u otros procedimientos valvulares. No se recomienda el uso de Rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

#### **5.9. Pacientes con EP aguda hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar**

No se recomienda el inicio del tratamiento con Rivaroxaban en forma aguda como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar.

#### **5.10. Mayor riesgo de trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípídico con triple positividad**

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido Rivaroxaban, en pacientes con síndrome antifosfolípídico con triple posibilidad (SAF). Para los pacientes con SAF (especialmente aquellos pacientes con triple posibilidad [positivo para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I]), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de acontecimientos trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

#### **5.11. Excipientes**

Las tabletas contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

### **6.1. Propiedades generales de inhibición e inducción**

Rivaroxaban es un sustrato de CYP3A4/5, CYP2J2 y de los transportadores G2 (ABCG2) dependientes de ATP y de la gp-P. Los inhibidores combinados de la gp-P y los inhibidores potentes del CYP3A aumentan la exposición a Rivaroxaban y pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Los inductores combinados de la gp-P y los inductores potentes del CYP3A reducen la exposición a Rivaroxaban y pueden aumentar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

### **6.2. Medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 3A y los sistemas de transporte de medicamentos**

Interacción con inhibidores combinados de la gp-P e inhibidores potentes del CYP3A  
Se debe evitar la administración concomitante de Rivaroxaban con inhibidores potentes del CYP3A y los inhibidores combinados y conocidos de la gp-P (p. Ej., Ketoconazol y ritonavir) (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo y Propiedades Farmacológicas).

Aunque la claritromicina es una combinación de la gp-P y de un inhibidor potente del CYP3A, los datos farmacocinéticos sugieren que no es necesario tomar precauciones con la administración concomitante de Rivaroxaban, ya que es poco probable que el cambio en la exposición afecte el riesgo de hemorragia (ver Propiedades Farmacológicas).

Interacción con inhibidores combinados de la gp-P e inhibidores moderados del CYP3A en pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento con Rivaroxaban no debe usarse en pacientes con CrCl 15 a < 80 mL/min que estén recibiendo inhibidores combinados de la gp-P e inhibidores moderados del CYP3A (p. Ej., Eritromicina), a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo y Propiedades Farmacológicas).

### **6.3. Medicamentos que inducen las enzimas del citocromo P450 3A y los sistemas de transporte de medicamentos**

Se debe evitar el uso concomitante de Rivaroxaban con medicamentos que son inductores combinados de la gp-P e inductores potentes del CYP3A (p. Ej., Carbamazepina, fenitoína, rifampina, hierba de San Juan) (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo y Propiedades Farmacológicas).

#### **6.4. Anticoagulantes y AINEs/Aspirina**

La administración concomitante de Enoxaparina, warfarina, aspirina, clopidogrel y el uso crónico de AINE puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver Propiedades Farmacológicas).

Se debe evitar el uso concomitante de Rivaroxaban con otros anticoagulantes debido al aumento del riesgo de hemorragia a menos que el beneficio supere el riesgo. Se debe evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre si los pacientes reciben tratamiento concomitante con aspirina, otros inhibidores de la agregación plaquetaria o AINE (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

### **7. Administración durante el embarazo, lactancia y en poblaciones especiales**

#### **7.1. Embarazo**

##### Resumen de riesgos

Los datos limitados disponibles sobre el tratamiento con Rivaroxaban en las mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo asociado al medicamento de resultados adversos en el desarrollo. Usar Rivaroxaban con precaución en pacientes embarazadas debido al potencial de hemorragia relacionada con el embarazo y/o parto de emergencia. El efecto anticoagulante del tratamiento con Rivaroxaban no se puede controlar de forma fiable con los ensayos de laboratorio estándar. Se debe considerar los beneficios y riesgos del tratamiento con Rivaroxaban para la madre y los posibles riesgos para el feto al recetar el tratamiento con Rivaroxaban a una mujer embarazada (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Los resultados adversos en el embarazo ocurren independientemente de la salud de la madre o del uso de medicamentos. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4 % y de 15 a 20 %, respectivamente.

##### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad*

El embarazo es un factor de riesgo de tromboembolismo venoso y ese riesgo aumenta en mujeres con trombofilias hereditarias o adquiridas. Las mujeres embarazadas con enfermedad tromboembólica presentan un mayor riesgo de complicaciones

maternas, incluyendo la preeclampsia. La enfermedad tromboembólica materna aumenta el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta y pérdida del embarazo temprano y tardío.

#### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

Según la actividad farmacológica de los inhibidores del factor Xa y la posibilidad de atravesar la placenta, puede producirse sangrado en cualquier lugar del feto y/o neonato.

#### *Trabajo de parto o alumbramiento*

Todas las pacientes que reciben anticoagulantes, incluidas las mujeres embarazadas, corren el riesgo de sufrir hemorragias y este riesgo puede aumentar durante el trabajo de parto o el alumbramiento (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo). El riesgo de hemorragia debe equilibrarse con el riesgo de acontecimientos trombóticos cuando se considere el uso de Rivaroxaban en este escenario.

#### Datos

##### *Datos humanos*

No existen estudios adecuados o bien controlados del tratamiento con Rivaroxaban en mujeres embarazadas y no se ha establecido la dosificación para mujeres embarazadas. La experiencia post-comercialización es actualmente insuficiente para determinar un riesgo asociado a Rivaroxaban de defectos de nacimiento importantes o aborto espontáneo. En un modelo de perfusión de placenta in vitro, Rivaroxaban no unido se transfirió rápidamente a través de la placenta humana.

##### *Datos de animales*

Rivaroxaban atraviesa la placenta en animales. Rivaroxaban aumentó la toxicidad fetal (aumento de las resorciones, disminución del número de fetos vivos y disminución del peso corporal del feto) cuando a las conejas preñadas se les administraron dosis orales de  $\geq 10$  mg/kg de Rivaroxaban durante el período de organogénesis. Esta dosis corresponde a aproximadamente 4 veces la exposición humana del medicamento libre, según las comparaciones del ABC a la dosis humana más alta recomendada de 20 mg/día. El peso corporal fetal disminuyó cuando las ratas preñadas recibieron dosis orales de 120 mg/kg durante el período de organogénesis. Esta dosis corresponde a unas 14 veces la exposición humana al medicamento libre. En ratas, se produjo hemorragia materna peripartal y muerte materna y fetal con una dosis de

Rivaroxaban de 40 mg/kg (aproximadamente 6 veces la exposición humana máxima del medicamento libre a la dosis humana de 20 mg/día).

## **7.2. Lactancia**

### Resumen de riesgos

Se ha detectado Rivaroxaban en la leche materna. No hay datos suficientes para determinar los efectos de Rivaroxaban en el lactante o en la producción de leche. Rivaroxaban y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre del tratamiento con Rivaroxaban y cualquier efecto adverso potencial en el lactante amamantado por Rivaroxaban o por la afección materna subyacente (ver Datos).

### Datos

#### *Datos de animales*

Después de una única administración oral de 3 mg/kg de [14C]-Rivaroxaban radiactivo a ratas lactantes entre el día 8 y el 10 después del parto, se determinó la concentración de radioactividad total en muestras de leche recogidas hasta 32 horas después de la dosis. La cantidad estimada de radioactividad excretada con la leche dentro de las 32 horas posteriores a la administración fue del 2.1 % de la dosis materna.

## **7.3. Mujeres y hombres en edad reproductiva**

Las mujeres en edad reproductiva que requieran anticoagulación deben discutir la planificación del embarazo con su médico.

## **7.4. Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

## **7.5. Uso geriátrico**

Del número total de pacientes en los estudios clínicos RECORD 1-3 que evaluaron el tratamiento con Rivaroxaban, alrededor del 54 % tenían 65 años o más, mientras que alrededor del 15 % tenían > 75 años. En el estudio ROCKET AF, aproximadamente el 77 % tenían 65 años o más y aproximadamente el 38 % tenían > 75 años. En los estudios clínicos EINSTEIN DVT, PE y Extensión, aproximadamente el 37 % tenían 65 años o más y aproximadamente el 16 % tenían > 75 años. En el estudio EINSTEIN CHOICE, aproximadamente el 39 % tenían 65 años o más y aproximadamente el 12 % tenían > 75 años. En el estudio MAGELLAN, aproximadamente el 67 % tenían 65 años

o más y aproximadamente el 37 % tenían > 75 años. En el estudio COMPASS, aproximadamente el 76 % tenían 65 años o más y aproximadamente el 17 % tenían > 75 años. En los ensayos clínicos, la eficacia del tratamiento con Rivaroxaban en personas de edad avanzada (65 años o más) fue similar a la observada en pacientes menores de 65 años. Las tasas de acontecimientos trombóticos y hemorrágicos fueron más altas en estos pacientes de edad avanzada (ver Propiedades Farmacológicas).

#### **7.6. Insuficiencia renal**

En estudios farmacocinéticos, en comparación con pacientes sanos con aclaramiento de creatinina normal, la exposición a Rivaroxaban aumentó aproximadamente entre un 44 % y un 64 % en pacientes con insuficiencia renal. También se observaron aumentos en los efectos farmacodinámicos (ver Propiedades Farmacológicas).

##### Fibrilación auricular no valvular

###### *Pacientes con enfermedad renal crónica que no están en diálisis*

En el ensayo ROCKET AF, a los pacientes con CrCl de 30 a 50 mL/min se les administró Rivaroxaban 15 mg una vez al día, lo que produjo concentraciones séricas de Rivaroxaban y resultados clínicos similares a los de los pacientes con mejor función renal a los que se les administró Rivaroxaban 20 mg una vez al día. No se estudiaron a pacientes con CrCl < 30 mL/min, pero se espera que la administración de Rivaroxaban 15 mg una vez al día produzca concentraciones séricas de Rivaroxaban similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (ver Propiedades Farmacológicas).

###### *Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis*

Los estudios clínicos de eficacia y seguridad con Rivaroxaban no incluyeron a pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en diálisis. En pacientes con ESRD mantenidos en hemodiálisis intermitente, la administración de Rivaroxaban 15 mg una vez al día dará como resultado concentraciones de Rivaroxaban y actividad farmacodinámica similares a las observadas en el estudio ROCKET AF (ver Propiedades Farmacológicas). Se desconoce si estas concentraciones conducirán a una reducción similar de ictus y riesgo de hemorragia en pacientes con ESRD en diálisis como se observó en el estudio ROCKET AF.

### Tratamiento de la TVP y/o de la EP y reducción del riesgo de recurrencias de la TVP y/o de la EP

En los ensayos EINSTEIN, los pacientes con valores de CrCl <30 mL/min en el momento de la selección fueron excluidos de los estudios, pero se espera que la administración de Rivaroxaban produzca concentraciones séricas de Rivaroxaban similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 mL/min) (ver Propiedades Farmacológicas). Se debe observar de cerca y se debe evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en pacientes con CrCl 15 a < 30 mL/min. Se debe evitar el uso de Rivaroxaban en pacientes con CrCl <15 mL/min.

### Profilaxis de TVP tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

El análisis combinado de los estudios de eficacia clínica RECORD 1-3 no mostró un aumento en el riesgo de hemorragia en pacientes con CrCl de 30 a 50 mL/min y se informó un posible aumento de tromboembolia venosa total en esta población. En los ensayos RECORD 1-3, los pacientes con valores de CrCl <30 mL/min en el cribado fueron excluidos de los estudios, pero se espera que la administración de Rivaroxaban 10 mg una vez al día dé como resultado concentraciones séricas de Rivaroxaban similares a las de aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 mL/min) (ver Propiedades Farmacológicas). Se debe vigilar de cerca y se debe evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en pacientes con CrCl 15 a <30 mL/min. Se debe evitar el uso de Rivaroxaban en pacientes con CrCl <15 mL/min.

### Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes con enfermedades medicamente agudas con riesgo de complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia

Los pacientes con valores de CrCl < 30 mL/min en el momento del cribado fueron excluidos del estudio MAGELLAN. En pacientes con CrCl < 30 mL/min, se espera que una dosis de Rivaroxaban 10 mg una vez al día produzca concentraciones séricas de Rivaroxabán similares a las de los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a < 50 mL/min) (ver Propiedades Farmacológicas). Se debe vigilar de cerca y se debe evaluar rápidamente cualquier signo o síntoma de pérdida de sangre en pacientes con CrCl 15 a <30 mL/min. Se debe evitar el uso de Rivaroxaban en pacientes con CrCl <15 mL/min.

## Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAC crónica o EAP

### *Pacientes con enfermedad renal crónica que no están en diálisis*

Los pacientes con un CrCl < 15 mL/min en el momento de la selección fueron excluidos del estudio COMPASS, y se dispone de datos limitados para pacientes con un CrCl de 15 a 30 mL/min. En pacientes con CrCl <30 mL/min, se espera que una dosis de 2.5 mg de Rivaroxaban dos veces al día produzca una exposición similar a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a <50 mL/min) (ver Propiedades Farmacológicas), cuyos resultados de eficacia y seguridad fueron similares a aquellos con función renal preservada.

### *Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis*

No hay datos de resultados clínicos disponibles para el uso de Rivaroxaban con aspirina en pacientes con ESRD en diálisis, ya que estos pacientes no estaban inscritos en el estudio COMPASS. En pacientes con ESRD mantenidos en hemodiálisis intermitente, la administración de Rivaroxaban 2.5 mg dos veces al día dará como resultado concentraciones de Rivaroxaban y actividad farmacodinámica similares a las observadas en pacientes con insuficiencia renal moderada en el estudio COMPASS (ver Propiedades Farmacológicas). Se desconoce si estas concentraciones conducirán a una reducción del riesgo CV y del riesgo de hemorragia similar en pacientes con ESRD en diálisis como se observó en el estudio COMPASS.

## **7.7. Insuficiencia hepática**

En un estudio farmacocinético, en comparación con pacientes sanos con función hepática normal, se observaron aumentos del ABC del 127 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

No se ha evaluado la seguridad o la farmacocinética de Rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver Propiedades Farmacológicas).

Se debe evitar el uso de Rivaroxaban en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) o con cualquier hepatopatía asociada a coagulopatía.

## **8. Reacciones adversas:**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas también se tratan en otras secciones del prospecto:

- Mayor riesgo de ictus después de la interrupción en la fibrilación auricular no valvular (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo)
- Riesgo de hemorragia (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).
- Hematoma espinal/epidural (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

### **8.1. Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Durante el desarrollo clínico para las indicaciones aprobadas, 31.691 pacientes fueron expuestos al tratamiento con Rivaroxaban. Estos incluyeron a 7111 pacientes quienes recibieron el tratamiento con Rivaroxaban de 15 mg o 20 mg por vía oral una vez al día durante una media de 19 meses (5558 durante 12 meses y 2512 durante 24 meses) para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular (ROCKET AF); 6962 pacientes que recibieron el tratamiento con Rivaroxaban de 15 mg por vía oral dos veces al día durante tres semanas, seguido de 20 mg por vía oral una vez al día para tratar la TVP o la EP (EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE), 10 mg o 20 mg por vía oral una vez al día (EINSTEIN Extension, EINSTEIN CHOICE) para reducir el riesgo de recurrencia de la TVP y/o de la EP; 4487 pacientes que recibieron el tratamiento con Rivaroxaban de 10 mg por vía oral una vez al día para la profilaxis de la TVP tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla (RECORD 1-3); 3997 pacientes que recibieron 10 mg por vía oral una vez al día para la profilaxis de TEV y muerte relacionada con TEV en pacientes con enfermedades medicamente agudas (MAGELLAN) y 9134 pacientes que recibieron el tratamiento con Rivaroxaban de 2.5 mg por vía oral dos veces al día, en combinación con 100 mg de aspirina una vez al día, para la reducción en riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAC crónica o EAP (COMPASS).

#### **Hemorragia**

Las reacciones adversas más frecuentes con Rivaroxaban fueron complicaciones hemorrágicas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### Fibrilación auricular no valvular

En el ensayo ROCKET AF, las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la suspensión permanente del medicamento fueron los acontecimientos hemorrágicos, con tasas de incidencia del 4.3 % para el tratamiento con Rivaroxaban frente al 3.1 % para la warfarina. La incidencia de interrupciones por acontecimientos adversos no hemorrágicos fue similar en ambos grupos del tratamiento.

La Tabla 2 muestra el número de pacientes que experimentaron varios tipos de acontecimientos hemorrágicos en el ensayo ROCKET AF.

**Tabla 2: Acontecimientos hemorrágicos con ROCKET AF\* - en tratamiento más de 2 días**

Parámetro	Rivaroxaban N = 7111 n (%/año)	Warfarina N = 7125 n (%/año)	Rivaroxaban vs. Warfarina HORA (IC del 95 %)
Sangrado grave <sup>†</sup>	395 (3.6)	386 (3.5)	1.04 (0.90, 1.20)
Hemorragia intracraneal (HIC) <sup>‡</sup>	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47, 0.93)
Ictus hemorrágico <sup>§</sup>	36 (0.3)	58 (0.5)	0.63 (0.42, 0.96)
Otra HIC	19 (0.2)	26 (0.2)	0.74 (0.41, 1.34)
Gastrointestinal (GI) <sup>¶</sup>	221 (2.0)	140 (1.2)	1.61 (1.30, 1.99)
Hemorragia mortal <sup>#</sup>	27 (0.2)	55 (0.5)	0.50 (0.31, 0.79)
HIC	24 (0.2)	42 (0.4)	0.58 (0.35, 0.96)
No intracraneal	3 (0.0)	13 (0.1)	0.23 (0.07, 0.82)

Abreviaturas: HR = Cociente de riesgo, IC = Intervalo de confianza, CRNM = No mayor clínicamente relevante.

\* Los acontecimientos hemorrágicos mayores dentro de cada subcategoría se contaron una vez por paciente, pero los pacientes pueden haber contribuido con acontecimientos a múltiples subcategorías. Estos acontecimientos ocurrieron durante el tratamiento o dentro de los 2 días posteriores a la interrupción del tratamiento.

<sup>†</sup> Definido como hemorragia clínicamente manifiesta asociada a una disminución de la hemoglobina de  $\geq 2$  g/dL, una transfusión de  $\geq 2$  unidades de concentrado de hematíes o sangre completa, hemorragia en un espacio crítico o con un desenlace fatal.

<sup>‡</sup> Los acontecimientos hemorrágicos intracraneales incluyeron hematoma intraparenquimatosa, intraventricular, subdural, subaracnoidea y/o epidural.

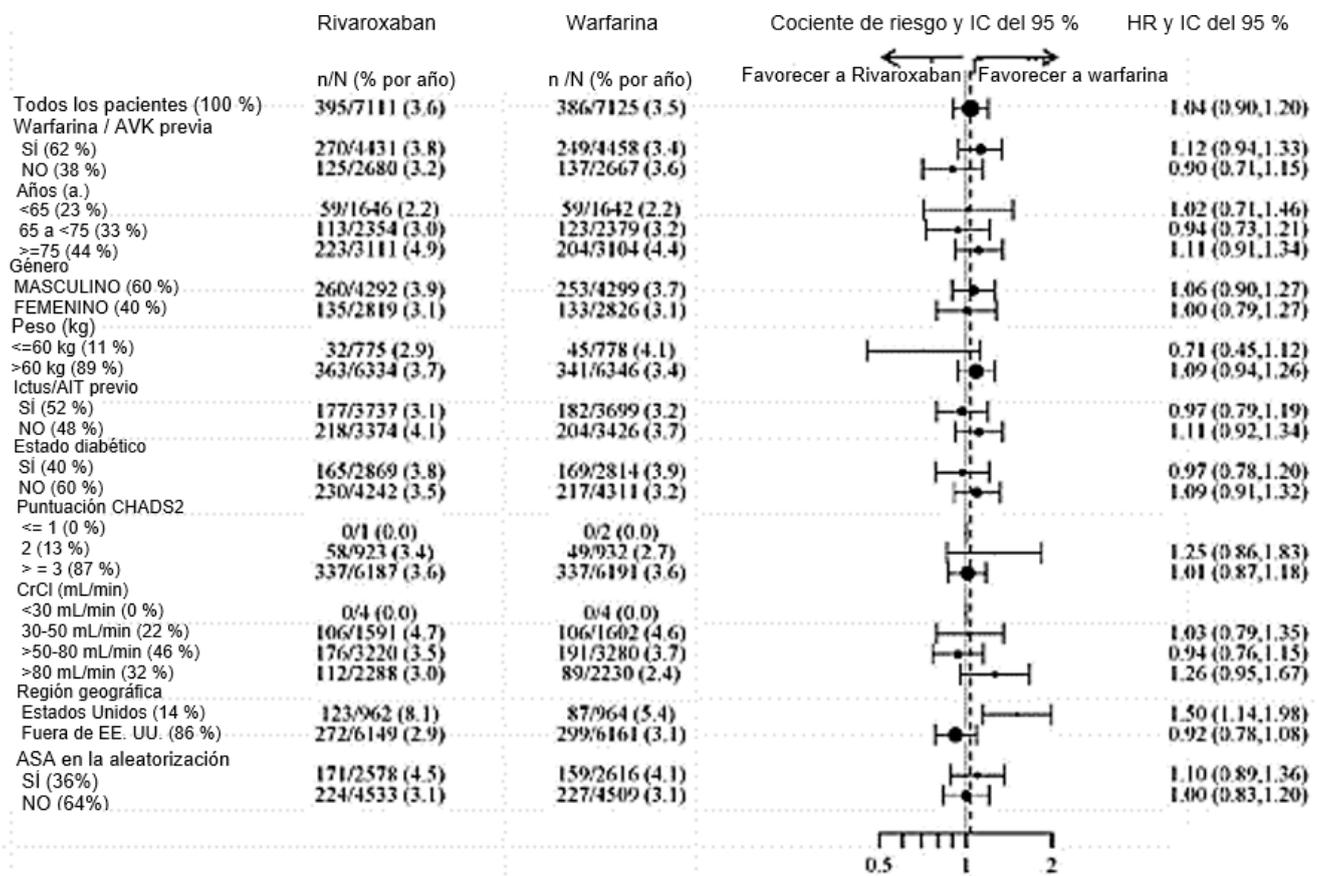
<sup>§</sup> El ictus hemorrágico en la presente tabla se refiere específicamente al hematoma intraparenquimatosa y/o intraventricular no traumático en pacientes en tratamiento más 2 días.

¶ Los acontecimientos hemorrágicos gastrointestinales incluyeron hemorragia digestiva alta, digestiva baja y rectal.

# La hemorragia mortal es la muerte adjudicada con la causa principal de muerte por hemorragia.

La Figura 1 muestra el riesgo de acontecimientos hemorrágicos graves en los principales subgrupos.

**Figura 1: Riesgo de acontecimiento hemorrágicos mayores según las características iniciales ROCKET AF – En tratamiento más 2 días**



Nota: La figura anterior presenta efectos en varios subgrupos, todos los cuales son características iniciales y todos fueron pre-especificados (el estado diabético no fue pre-especificado en el subgrupo, pero fue un criterio para la puntuación CHADS2). Los límites de confianza del 95 % que se muestran no tienen en cuenta cuántas comparaciones se hicieron, ni reflejan el efecto de un factor en particular después del ajuste para todos los demás factores. La homogeneidad o heterogeneidad aparente entre los grupos no debe sobreinterpretarse.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o de la embolia pulmonar (EP)

Estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE

En el análisis agrupado de los estudios clínicos de EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión permanente del medicamento fueron los acontecimientos hemorrágicos, con tasas de incidencia de Rivaroxaban vs. Enoxaparina/antagonista de la vitamina K (AVK) del 1.7 % frente al 1.5%, respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 208 días para los pacientes tratados con Rivaroxaban y de 204 días para los pacientes tratados con Enoxaparina/AVK.

La tabla 3 muestra el número de pacientes que experimentaron acontecimientos hemorrágicos mayores en el análisis agrupado de los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE.

**Tabla 3: Acontecimientos hemorrágicos\* en el análisis agrupado de los estudios de EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE**

Parámetro	Rivaroxaban <sup>†</sup> N = 4130 n (%)	Enoxaparina/ VKA <sup>†</sup> N = 4116 n (%)
Acontecimiento hemorrágico mayor	40 (1.0)	72 (1.7)
Sangrado mortal	3 (<0.1)	8 (0.2)
Intracraneal	2 (<0.1)	4 (<0.1)
Hemorragia de órganos críticos no mortal	10 (0.2)	29 (0.7)
Intracraneal <sup>‡</sup>	3 (<0.1)	10 (0.2)
Retroperitoneal <sup>‡</sup>	1 (<0.1)	8 (0.2)
Intraocular <sup>‡</sup>	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Intra-articular <sup>‡</sup>	0	4 (<0.1)
Hemorragia de órganos no grave no mortal <sup>§</sup>	27 (0.7)	37 (0.9)
Disminución en Hb $\geq$ 2 g/dL	28 (0.7)	42 (1.0)
Transfusión de $\geq$ 2 unidades de sangre total o concentrado de hematíes	18 (0.4)	25 (0.6)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	357 (8.6)	357 (8.7)
Cualquier sangrado	1169 (28.3)	1153 (28.0)

\* El acontecimiento de sangrado ocurrió después de la aleatorización y hasta 2 días después de la última dosis del medicamento de estudio. Aunque un paciente puede haber presentado 2 o más acontecimientos, solo se cuenta una vez el paciente en una categoría.

† Programa de tratamiento en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE: Rivaroxaban 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día; enoxaparina/AVK [enoxaparina: 1 mg/kg dos veces al día, AVK: dosis tituladas individualmente para lograr un INR objetivo de 2.5 (rango: 2.0-3.0)].

‡ Acontecimientos hemorrágicos mayores emergentes del tratamiento con al menos > 2 pacientes en cualquier grupo de tratamiento combinado

§ Hemorragia mayor que no es mortal o en un órgano crítico, pero que resulta en una disminución de Hb  $\geq$  2 g/dL y/o transfusión de  $\geq$  2 unidades de sangre total o concentrado de hemáties.

Reducción del riesgo de recurrencias de la TVP y/o de la EP

Estudio EINSTEIN CHOICE

En el estudio clínico EINSTEIN CHOICE, las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la suspensión permanente del medicamento fueron acontecimientos hemorrágicos, con tasas de incidencia del 1 % para el tratamiento con Rivaroxaban 10 mg, 2 % para Rivaroxaban 20 mg y 1 % para ácido acetilsalicílico (aspirina) 100 mg. La duración media del tratamiento fue de 293 días para los pacientes tratados con Rivaroxaban 10 mg y de 286 días para los pacientes tratados con aspirina 100 mg.

La Tabla 4 muestra el número de pacientes que experimentaron acontecimientos hemorrágicos en el estudio EINSTEIN CHOICE.

**Tabla 4: Acontecimientos hemorrágicos\* en el estudio EINSTEIN CHOICE**

Parámetro	Rivaroxabán <sup>†</sup> 10 mg N = 1127 n (%)	Ácido acetilsalicílico 100 mg (Aspirina) N = 1131 n (%)
Acontecimiento hemorrágico mayor	5 (0.4)	3 (0.3)
Sangrado mortal	0	1 (<0.1)
Hemorragia de órganos críticos no mortal	2 (0.2)	1 (<0.1)
Hemorragia de órganos no grave no mortal <sup>§</sup>	3 (0.3)	1 (<0.1)
Sangrado no mayor clínicamente relevante (CRNM) <sup>¶</sup>	22 (2.0)	20 (1.8)
Cualquier sangrado	151 (13.4)	138 (12.2)

\* El acontecimiento de sangrado ocurrió después de la primera dosis y hasta 2 días después de

la última dosis del medicamento de estudio. Aunque un paciente puede haber presentado 2 o más acontecimientos, solo se cuenta una vez el paciente en una categoría.

<sup>†</sup> Programa de tratamiento: Rivaroxaban 10 mg una vez al día o aspirina 100 mg una vez al día.

<sup>§</sup> Hemorragia mayor que no es mortal o en un órgano crítico, pero que resulta en una disminución de Hb  $\geq 2$  g/dL y/o transfusión de  $\geq 2$  unidades de sangre total o concentrado de hemáties.

<sup>¶</sup> Sangrado que fue clínicamente manifiesto, no cumplió con los criterios de sangrado mayor, pero estuvo asociado con intervención médica, contacto no programado con un médico, cese temporal del tratamiento, malestar para el paciente o deterioro de las actividades de la vida diaria.

En el estudio EINSTEIN CHOICE, hubo una mayor incidencia de hemorragias, incluidas las hemorragias mayores y el CRNM en el grupo de Rivaroxaban 20 mg en comparación con los grupos de Rivaroxaban 10 mg o aspirina 100 mg.

*Profilaxis de la trombosis venosa profunda tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla*

En los ensayos clínicos RECORD, la tasa de incidencia global de reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento fue del 3.7 % con Rivaroxaban. Las tasas de acontecimientos hemorrágicos graves y cualquier acontecimiento hemorrágico observado en los pacientes en los ensayos clínicos RECORD se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5: Acontecimientos de sangrado\* en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla (REGISTRO 1-3)**

	<b>Rivaroxaban 10 mg</b>	<b>Enoxaparina<sup>†</sup></b>
<b>Total de pacientes tratados</b>	<b>N = 4487</b>	<b>N = 4524</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Evento hemorrágico mayor	14 (0.3)	9 (0.2)
Sangrado mortal	1 (<0.1)	0
Sangrado en un órgano crítico	2 (<0.1)	3 (0.1)
Sangrado que requirió una nueva operación	7 (0.2)	5 (0.1)
Sangrado extraquirúrgico del lugar que requiere transfusión de > 2 unidades de sangre completa o concentrado de células	4 (0.1)	1 (<0.1)
Cualquier evento hemorrágico <sup>‡</sup>	261 (5.8)	251 (5.6)
<b>Estudios de cirugía de cadera</b>	<b>N = 3281</b>	<b>N = 3298</b>

	n (%)	n (%)
Evento hemorrágico mayor	7 (0.2)	3 (0.1)
Sangrado mortal	1 (<0.1)	0
Sangrado en un órgano crítico	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Sangrado que requirió una nueva operación	2 (0.1)	1 (<0.1)
Sangrado extraquirúrgico del lugar que requiere transfusión de > 2 unidades de sangre completa o concentrado de células	3 (0.1)	1 (<0.1)
Cualquier evento hemorrágico <sup>‡</sup>	201 (6.1)	191 (5.8)
<b>Estudio de cirugía de rodilla</b>	<b>N = 1206</b>	<b>N = 1226</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Evento hemorrágico mayor	7 (0.6)	6 (0.5)
Sangrado mortal	0	0
Sangrado en un órgano crítico	1 (0.1)	2 (0.2)
Sangrado que requirió una nueva operación	5 (0.4)	4 (0.3)
Sangrado extraquirúrgico del lugar que requiere transfusión de > 2 unidades de sangre completa o concentrado de células	1 (0.1)	0
Cualquier evento hemorrágico <sup>‡</sup>	60 (5.0)	60 (4.9)

\* El acontecimiento de sangrado que ocurren en cualquier momento después de la primera dosis del medicamento del estudio doble ciego (que puede haber sido antes de la administración del medicamento activo) hasta dos días después de la última dosis del medicamento del estudio doble ciego. Los pacientes pueden presentar más de un acontecimiento.

† Incluye el período controlado con placebo para el estudio RECORD 2, la dosis de enoxaparina fue de 40 mg una vez al día (RECORD 1-3)

‡ Incluye acontecimientos de sangrado mayores

Después del tratamiento con Rivaroxabán, se produjeron la mayoría de las complicaciones hemorrágicas graves ( $\geq 60\%$ ) durante la primera semana después de la cirugía.

**Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes con enfermedad aguda con riesgo de Complicaciones tromboembólicas sin alto riesgo de hemorragia**

En el estudio MAGELLAN, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la suspensión permanente del medicamento fueron los acontecimientos hemorrágicos. Se observaron casos de hemorragia pulmonar y hemorragia pulmonar con bronquiectasias. Los pacientes con bronquiectasia/cavitación pulmonar, cáncer activo (es decir, someterse a un tratamiento agudo de cáncer en el hospital), tratamiento

antiplaquetario doble o úlcera gastroduodenal activa o cualquier sangrado en los tres meses anteriores, todos tuvieron un exceso de sangrado con Rivaroxaban en comparación con enoxaparina/placebo y están excluidos de todos los datos presentados en la Tabla 6 del estudio MAGELLAN. La incidencia de hemorragia que provocó la interrupción del medicamento fue del 2.5 % para Rivaroxaban vs. el 1.4 % para enoxaparina/placebo.

La tabla 6 muestra el número de pacientes que experimentaron varios tipos de acontecimientos hemorrágicos en el estudio MAGELLAN.

**Tabla 6: Acontecimientos hemorrágicos en el estudio MAGELLAN\* Conjunto de análisis de seguridad del estudio – En tratamiento más de 2 días**

Estudio MAGELLAN <sup>¶</sup>	Rivaroxaban 10 mg N=3218 n (%)	Enoxaparina 40 mg /placebo N = 3229 n (%)
Sangrado mayor <sup>‡</sup>	22 (0.7)	15 (0.5)
Sangrado en espacios críticos	7 (0.2)	4 (0.1)
Sangrado mortal	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Acontecimiento de sangrado no mayores clínicamente relevantes (CRNM)	93 (2.9)	34 (1.1)

\* Se excluyeron a los pacientes con alto riesgo de hemorragia (es decir, bronquiectasia/cavitación pulmonar, cáncer activo, tratamiento antiagregante plaquetario doble o úlcera gastroduodenal activa o cualquier hemorragia en los tres meses anteriores).

† Los acontecimientos de sangrado mayores dentro de cada subcategoría se contaron una vez por paciente, pero los pacientes pueden haber contribuido a sucesos en varias subcategorías. Estos acontecimientos ocurrieron durante el tratamiento o dentro de los 2 días posteriores a la interrupción del tratamiento.

‡ Definido como hemorragia clínicamente manifiesta asociada a una caída de la hemoglobina de  $\geq 2$  g/dL, una transfusión de  $\geq 2$  unidades de concentrado de hematíes o sangre completa, hemorragia en un espacio crítico o con un desenlace fatal.

§ La hemorragia mortal es la muerte adjudicada con la causa principal de muerte por hemorragia.

¶ Los pacientes recibieron Rivaroxaban o placebo una vez al día durante  $35 \pm 4$  días comenzando en el hospital y después del alta hospitalaria o recibieron enoxaparina o placebo una vez al día durante  $10 \pm 4$  días en el hospital.

*Reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAC crónica o EAP*

En el ensayo COMPASS, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la suspensión permanente del medicamento fueron los acontecimientos hemorrágicos, con tasas de incidencia del 2.7 % para el tratamiento con Rivaroxaban 2.5 mg dos veces al día en combinación con 100 mg de aspirina una vez al día frente al 1.2 % de 100 mg de aspirina una vez al día.

La Tabla 7 muestra el número de pacientes que experimentaron varios tipos de acontecimientos hemorrágicos graves en el ensayo COMPASS.

**Tabla 7: Acontecimiento hemorrágicos\* en los estudios COMPASS – En tratamiento más 2 días**

<b>Parámetro</b>	<b>Rivaroxaban más aspirina<sup>†</sup> N = 9134 n (%/año)</b>	<b>Aspirina sola<sup>†</sup> N = 9107 n (% / año)</b>	<b>Rivaroxaban más aspirina vs. Aspirina sola HR (IC del 95 %)</b>
Hemorragia mayor conforme a los criterios modificados de la ISTH <sup>‡</sup>	263 (1.6)	144 (0.9)	1.84 (1.50, 2.26)
- Acontecimiento de sangrado mortal	12 (<0.1)	8 (<0.1)	1.51 (0.62, 3.69)
Hemorragia intracraneal (HIC)	6 (<0.1)	3 (<0.1)	2.01 (0.50, 8.03)
No intracraneal	6 (<0.1)	5 (<0.1)	1.21 (0.37, 3.96)
- Sangrado sintomático en órgano crítico (no fatal)	58 (0.3)	43 (0.3)	1.36 (0.91, 2.01)
ICH	23 (0.1)	21 (0.1)	1.09 (0.61, 1.98)
Ictus hemorrágico	18 (0.1)	13 (<0.1)	1.38 (0.68, 2.82)
Otras ICH	6 (<0.1)	9 (<0.1)	0.67 (0.24, 1.88)
- Sangrado en el sitio quirúrgico que requiere reintervención (no mortal, no en órgano crítico)	7 (<0.1)	6 (<0.1)	1.17 (0.39, 3.48)
- Sangrado que precisa hospitalización (no mortal, no en órgano crítico, no requiere reintervención)	188 (1.1)	91 (0.5)	2.08 (1.62, 2.67)

Sangrado gastrointestinal mayor	117 (0.7)	49 (0.3)	2.40 (1.72, 3.35)
---------------------------------	-----------	----------	-------------------

\* Los acontecimientos de sangrado importantes dentro de cada subcategoría se contaron una vez por paciente, pero los pacientes pueden haber contribuido con acontecimientos a múltiples subcategorías. Estos acontecimientos ocurrieron durante el tratamiento o dentro de los 2 días posteriores a la interrupción del tratamiento.

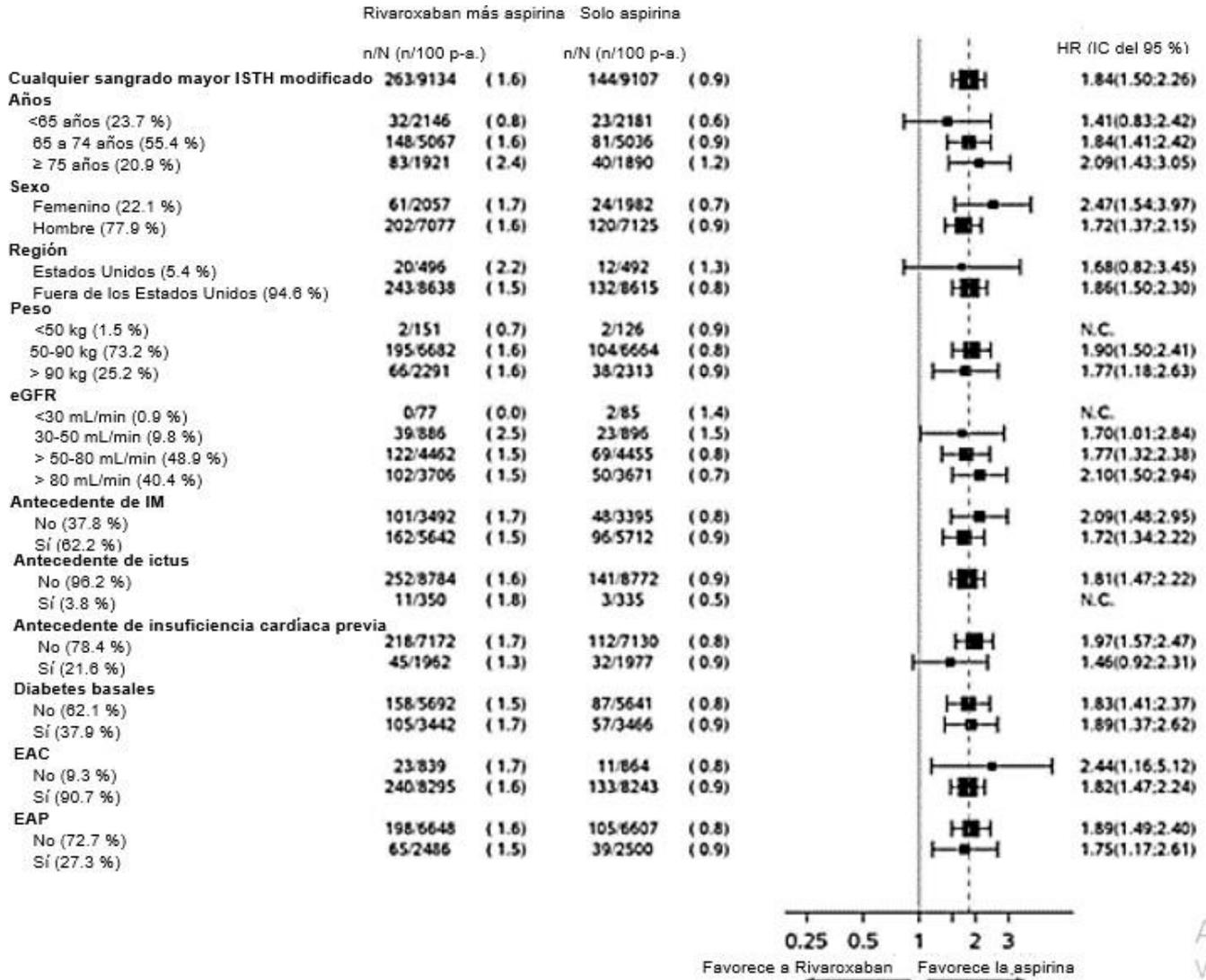
† Programa de tratamiento: Rivaroxaban 2.5 mg dos veces al día más 100 mg de aspirina una vez al día o 100 mg de aspirina una vez al día

‡ Definido como i) hemorragia mortal, o ii) hemorragia sintomática en un área u órgano crítico, como intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, intraespinal, intracraneal, intraocular, respiratorio, pericárdico, hígado, páncreas, retroperitoneal, glándula suprarrenal o riñón; o iii) sangrado en el sitio quirúrgico que requiera reintervención, o iv) sangrado que provoque la hospitalización.

IC: intervalo de confianza; HR: índice de riesgo; ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia

La Figura 2 muestra el riesgo de acontecimientos hemorrágicos mayores modificados de la ISTH en los subgrupos principales.

**Figura 2: Riesgo de acontecimientos hemorrágicos mayores modificados de la ISTH por características iniciales en el estudio COMPASS – En tratamiento más 2 días**



**Otras reacciones adversas**

Las reacciones adversas no hemorrágicas notificadas en ≥1 % de los pacientes tratados con Rivaroxaban en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8: Otras reacciones adversas\* informadas por  $\geq 1$  % de los pacientes tratados con Rivaroxaban en los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE**

<b>Sistema corporal</b> Reacción adversa		
<b>Estudio EINSTEIN DVT</b>	<b>Rivaroxaban 20 mg</b> <b>N = 1718</b> <b>n (%)</b>	<b>Enoxaparina/AVK</b> <b>N = 1711</b> <b>n (%)</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dolor abdominal	46 (2.7)	25 (1.5)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	24 (1.4)	15 (0.9)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de espalda	50 (2.9)	31 (1.8)
Espasmo muscular	23 (1.3)	13 (0.8)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareos	38 (2.2)	22 (1.3)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Ansiedad	24 (1.4)	11 (0.6)
Depresión	20 (1.2)	10 (0.6)
Insomnio	28 (1.6)	18 (1.1)
<b>Estudio EINSTEIN PE</b>	<b>Rivaroxaban 20 mg</b> <b>N = 2412</b> <b>n (%)</b>	<b>Enoxaparina/AVK</b> <b>N = 2405</b> <b>n (%)</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Prurito	53 (2.2)	27 (1.1)

\* Reacción adversa con riesgo relativo > 1.5 para Rivaroxaban versus comparador

Las reacciones adversas no hemorrágicas notificadas en  $\geq 1$  % de los pacientes tratados con Rivaroxaban en los estudios RECORD 1-3 se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9: Otras reacciones adversas al medicamento\* informadas por  $\geq 1$  % de los pacientes tratados con Rivaroxaban en los estudios RECORD 1-3**

<b>Sistema corporal</b> Reacción adversa	<b>Rivaroxaban</b> <b>10 mg</b> <b>N = 4487</b> <b>n (%)</b>	<b>Enoxaparina<sup>†</sup></b> <b>N = 4524</b> <b>n (%)</b>
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</b>		
Secreción de heridas	125 (2.8)	89 (2.0)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor en las extremidades	74 (1.7)	55 (1.2)
Espasmo muscular	52 (1.2)	32 (0.7)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Síncope	55 (1.2)	32 (0.7)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Prurito	96 (2.1)	79 (1.8)
Blíster	63 (1.4)	40 (0.9)

\* Reacción adversa que se produce en cualquier momento después de la primera dosis del medicamento doble ciego, que puede haber sido antes de la administración del medicamento activo, hasta dos días después de la última dosis del medicamento del estudio doble ciego.

<sup>†</sup> Incluye el período controlado con placebo del estudio RECORD 2, la dosis de Enoxaparina fue de 40 mg una vez al día (RECORD 1-3)

## **8.2. Experiencia posterior a la comercialización**

**Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Rivaroxabán. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.**

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, trombocitopenia.*

*Trastornos gastrointestinales: hemorragia retroperitoneal*

*Trastornos hepato biliares: ictericia, colestasis, hepatitis (incluida lesión hepatocelular)*

*Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, angioedema.*

*Trastornos del sistema nervioso: hemorragia cerebral, hematoma subdural, hematoma epidural, hemiparesia*

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).*

### **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.

#### **9. Sobredosis y tratamiento:**

La sobredosis del tratamiento con Rivaroxaban puede provocar hemorragia. Se debe suspender el tratamiento con Rivaroxaban e iniciar el tratamiento adecuado si ocurren complicaciones hemorrágicas asociadas con la sobredosis. La exposición sistémica de Rivaroxaban no aumenta más en dosis únicas > 50 mg debido a la absorción limitada. Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis de Rivaroxaban. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxaban sea dializable. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades Farmacológicas). Se puede lograr una reversión parcial de los parámetros de anticoagulación de laboratorio con el uso de productos de plasma. Se encuentra disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa de Rivaroxaban.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **1. Propiedades farmacodinámicas:**

##### **1.1. Mecanismo de acción**

Rivaroxaban es un inhibidor del factor Xa selectivo. No requiere un cofactor (como Antitrombina III) para su actividad. Rivaroxaban inhibe la actividad del FXa libre y protrombinasa. Rivaroxaban no tiene un efecto directo sobre la agregación plaquetaria, pero inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el FXa, Rivaroxaban disminuye la generación de trombina.

##### **1.2. Farmacodinámica**

En humanos se observó la inhibición de la actividad del FXa dependiente de la dosis. El tiempo de protrombina (PT) de Neoplastina®, el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el HepTest® también se prolongan en función de la dosis. La actividad anti-factor Xa también está influenciada por Rivaroxaban.

Poblaciones específicas

##### **Insuficiencia renal**

La relación entre la exposición sistémica y la actividad farmacodinámica de Rivaroxaban se alteró en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los

pacientes de control sanos (ver Administración durante el embarazo, lactancia y en poblaciones especiales).

**Tabla 10: Aumento porcentual de las medidas de PK y PD de Rivaroxaban en pacientes con insuficiencia renal en comparación con pacientes sanos de estudios de farmacología clínica**

Medición	Parámetro	Aclaramiento de creatinina (mL/min)				
		50-79	30-49	15-29	ESRD (en diálisis) *	ESRD (posdiálisis) *
Exposición	ABC	44	52	64	47	56
Inhibición de FXa	ABEC	50	86	100	49	33
Prolongación del TP	ABEC	33	116	144	112	158

\*Estudio independiente y autónomo.

PT = tiempo de protrombina; FXa = factor de coagulación Xa; AUC = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; AUEC = Área bajo la curva efecto-tiempo

### **Insuficiencia hepática**

La actividad del anti-factor Xa fue similar en pacientes con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). No existe una comprensión clara del impacto de la insuficiencia hepática más allá de este grado en la cascada de la coagulación y su relación con la eficacia y la seguridad.

### **2. Propiedades farmacocinéticas:**

#### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de Rivaroxaban depende de la dosis. Para la dosis de 2.5 mg y 10 mg, se estima que es del 80 % al 100 % y no se ve afectada por los alimentos. Rivaroxaban 2.5 mg y 10 mg se pueden tomar con o sin alimentos. Para la dosis de 20 mg en ayunas, la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 66 %. La coadministración de Rivaroxaban con alimentos aumenta la biodisponibilidad de la dosis de 20 mg (el ABC y la  $C_{máx}$  medias aumentan en un 39 % y 76 % respectivamente con los alimentos). Rivaroxaban 15 mg y 20 mg Tabletas deben tomarse con alimentos [ver Dosis y Vía de Administración].

Las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) de Rivaroxaban aparecen de 2 a 4 horas después de la ingesta de la tableta. La farmacocinética de Rivaroxaban no se vio afectada por medicamentos que alteran el pH gástrico. La administración concomitante de Rivaroxaban (dosis única de 30 mg) con el antagonista del receptor H2 ranitidina (150 mg dos veces al día), el antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio (10 mL) o Rivaroxaban (dosis única de 20 mg) con PPI omeprazol (40 mg una vez diariamente) no mostró un efecto sobre la biodisponibilidad y exposición de Rivaroxaban.

La absorción de Rivaroxaban depende del lugar de liberación del medicamento en el tracto GI. Se informó una disminución del 29 % y del 56 % en el ABC y la  $C_{máx}$  en comparación con la tableta cuando se libera el granulado de Rivaroxaban en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando el medicamento se libera en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Se debe evitar la administración de Rivaroxaban distal al estómago que puede resultar en una reducción de la absorción y exposición al medicamento relacionado.

En un estudio con 44 pacientes sanos, los valores medios del ABC y  $C_{máx}$  de 20 mg de Rivaroxaban administrado por vía oral como una tableta triturada y mezclada con puré de manzana fueron comparables a los valores obtenidos tras la tableta completa. Sin embargo, para la tableta triturada suspendida en agua y administrada a través de una sonda nasogástrica seguida de una comida líquida, solo el ABC medio fue comparable al de la tableta completa, y la  $C_{máx}$  fue un 18 % menor.

#### Distribución

La unión de Rivaroxaban a las proteínas plasmáticas en el plasma humano es aproximadamente del 92 % al 95 %, siendo la albúmina el principal componente de unión. El volumen de distribución en estado estacionario en pacientes sanos es de aproximadamente 50 L.

#### Metabolismo

Aproximadamente el 51 % de una dosis de [14C]-Rivaroxaban administrada por vía oral se recuperó como metabolitos inactivos en la orina (30 %) y en las heces (21 %). La degradación oxidativa catalizada por CYP3A4/5 y CYP2J2 y la hidrólisis son las principales vías de biotransformación. Rivaroxaban inalterado fue la fracción predominante en el plasma sin metabolitos circulantes principales o activos.

## Excreción

En un estudio de fase 1, tras la administración de [14C]-Rivaroxaban, aproximadamente un tercio (36 %) se recuperó como medicamento inalterado en la orina y el 7 % se recuperó como medicamento inalterado en las heces. El medicamento inalterado se excreta en la orina, principalmente a través de la secreción tubular activa y, en menor medida, a través de la filtración glomerular (proporción aproximada de 5:1). Rivaroxaban es un sustrato de las proteínas transportadoras de eflujo de la gp-P y de ABCG2 (también abreviado Bcrp). Se desconoce la afinidad de Rivaroxaban por las proteínas transportadoras de entrada.

Rivaroxaban es un medicamento de aclaramiento bajo, con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 L/h en voluntarios sanos tras la administración intravenosa. La vida media de eliminación terminal de Rivaroxaban es de 5 a 9 horas en pacientes sanos de 20 a 45 años.

### 3. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### 3.1. Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Rivaroxabán no fue cancerígeno cuando se administró por sonda oral a ratones o ratas durante un máximo de 2 años. Las exposiciones sistémicas (ABC) de Rivaroxabán libre en ratones machos y hembras a la dosis más alta probada (60 mg/kg/día) fueron 1 y 2 veces, respectivamente, la exposición humana del medicamento libre en la dosis humana de 20 mg/día. Las exposiciones sistémicas al medicamento no unido en ratas macho y hembra a la dosis más alta probada (60 mg/kg/día) fueron 2 y 4 veces, respectivamente, la exposición humana.

Rivaroxabán no fue mutagénico en bacterias (prueba de Ames) ni clastogénico en células pulmonares de V79 del hámster chino in vitro ni en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

No se observó deterioro de la fertilidad en ratas macho o hembra cuando se administraron hasta 200 mg/kg/día de Rivaroxabán por vía oral. Esta dosis dio como resultado niveles de exposición, basados en el ABC libre, al menos 13 veces la exposición en humanos que recibieron 20 mg de Rivaroxabán al día.

#### DATOS FARMACEUTICOS:

##### a) Lista de Excipientes:

###### **TROMVAX 10**

*Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina PH 101, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, agua purificada, Instacoat aqua pink A01E00255.*

**TROMVAX 15**

*Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina PH 101, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, agua purificada, Instacoat aqua Brown A01E00256.*

**TROMVAX 20**

*Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina PH 101, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, agua purificada, Instacoat aqua Brown A01E00257.*

**b) Incompatibilidad:**

Ninguna

**c) Tiempo de vida útil:**

2 años, no administrar el medicamento pasada la fecha de vencimiento.

**d) Precaución especial de conservación:**

No requiere condiciones especiales de conservación.

**e) Precauciones especiales para eliminar el medicamento no utilizado**

Ninguna especial para su eliminación

**FECHA DE REVISION DEL TEXTO:**

08/07/2021

***Fabricado por:***

**EXEMED PHARMACEUTICALS**

*India*