

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TROMBEX

RIVAROXABÁN

Comprimidos Recubiertos 20 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de Rivaroxabán.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto (comprimido).

Comprimidos recubiertos de color rojo oscuro, redondos, biconvexos, de aproximadamente 6,00 mm de diámetro, grabados con “IL3” en una cara y lisos en la otra.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Prevención del ~~ictus~~ Accidente Cerebro Vascular (**ACV**) y embolismo sistémico (**EP**) en pacientes adultos con fibrilación auricular (**FA**) no valvular con uno o más factores de riesgo, ~~tales como insuficiencia~~ **tales como falla** cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ~~ictus~~ **accidente cerebro vascular** previo o accidente isquémico transitorio (AIT).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP); **y para la** prevención de TVP y EP recurrentes en adultos. (Ver Sección 4.4 para pacientes con EP hemodinámicamente inestable)

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Administración: Oral

Prevención del accidente cerebrovascular y ~~la~~ embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como falla cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, accidente cerebro vascular previo o accidente isquémico transitorio (AIT).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

El tratamiento con Rivaroxabán debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus (**ACV**) y la embolia sistémica supere el riesgo de hemorragia (ver Sección 4.4).

Si el paciente se olvida una dosis, debe tomar el medicamento inmediatamente y continuar al día siguiente con la ingesta diaria recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Los comprimidos de Rivaroxabán de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de la TVP y la EP recurrentes.

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

Se debe considerar una duración corta de la terapia (al menos 3 meses) en pacientes con TVP o EP provocadas por factores de riesgo transitorios importantes (es decir, cirugía mayor reciente o trauma). Se debe considerar una duración más prolongada de la terapia en pacientes con TVP o EP provocadas, no relacionadas con factores de riesgo transitorios importantes, TVP o EP no provocadas, o antecedentes de TVP o EP recurrentes.

Cuando está indicada la prevención prolongada de TVP y EP recurrentes (después de completar al menos 6 meses de terapia para la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que el riesgo de TVP o EP recurrente se considera alto, como aquellos con comorbilidades complicadas o que han desarrollado TVP o EP recurrente en la prevención prolongada con Rivaroxabán 10 mg comprimidos una vez al día, se debe considerar la administración de una dosis de Rivaroxabán 20 mg comprimidos una vez al día.

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

	Duración	Posología	Dosis diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP.	Día 1 a 21	15 mg BID	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg QD	20 mg
Prevención de TVP o EP recurrentes	Después de completar al menos 6 meses de terapia para TVP o EP.	10 mg QD o 20 mg QD	10 mg o 20 mg

BID: Dos veces por día.

QD: Una vez por día.

Para respaldar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del día 21, se encuentra disponible una presentación de inicio de tratamiento de las primeras 4 semanas de Rivaroxabán para el tratamiento de la TVP/EP.

Si se omite una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 al 21), el paciente debe tomar el fármaco inmediatamente para asegurar la ingesta de 30 mg de Rivaroxabán al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez. El

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

paciente debe continuar con la ingesta habitual recomendada de 15 mg dos veces diarias al día siguiente.

Si se omite una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, el paciente debe tomar Rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma de una vez al día según lo recomendado. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar la dosis omitida.

Los comprimidos de Rivaroxabán de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de Rivaroxabán de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos

Conversión de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Rivaroxabán. Para los pacientes tratados para la prevención de un accidente cerebrovascular y embolia sistémica, se debe interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar el tratamiento con Rivaroxabán cuando el índice internacional normalizado (INR) sea $\leq 3,0$.

Para los pacientes tratados por TVP, EP y prevención de la recurrencia, se debe suspender el tratamiento con AVK e iniciar el tratamiento con Rivaroxabán una vez que el INR sea $\leq 2,5$.

Al convertir pacientes de AVK a Rivaroxabán, los valores de INR se elevarán falsamente después de la ingesta de Rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de Rivaroxabán y, por tanto, no debe utilizarse (ver Sección 4.5).

Conversión de Rivaroxabán a AVK.

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de Rivaroxabán a AVK.

Se debe asegurar una anticoagulación continua adecuada durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Cabe señalar que Rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado. En pacientes que cambian de Rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$.

Durante los dos primeros días del período de conversión, se debe utilizar la dosificación inicial estándar de AVK seguida de la dosificación de AVK de acuerdo con las indicaciones de las pruebas del INR. Mientras los pacientes estén tomando Rivaroxabán y AVK, el INR no debe analizarse antes de las 24 horas posteriores a la dosis anterior, sino antes de la siguiente dosis de Rivaroxabán. Una vez que se interrumpe el uso de Rivaroxabán, la prueba de INR se puede realizar de manera confiable al menos 24 horas después de la última dosis (ver secciones 4.5 y 5.2).

Conversión de anticoagulantes parenterales a Rivaroxabán. Para los pacientes que actualmente reciben un anticoagulante parenteral, se debe suspender éste e iniciar Rivaroxabán de 0 a 2 horas antes de la hora en que se programe la siguiente administración del medicamento parenteral (por ejemplo, heparinas de bajo peso molecular) o en el momento de la interrupción de un medicamento parenteral administrado de forma continua (por ejemplo, heparina intravenosa no fraccionada).

Conversión de Rivaroxabán a anticoagulantes parenterales. Administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Rivaroxabán.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Los datos clínicos limitados para pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 15-29 mL/minuto) indican que las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán aumentan significativamente. Por tanto, Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/minuto (ver secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-49 mL/minuto) o severa (clearance de creatinina 15-29 mL/minuto) se aplican las siguientes recomendaciones posológicas:

- Para la prevención del ictus (**AVC**) y 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, el tratamiento de la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes, los pacientes deben ser tratados con 15 mg dos veces al día durante las primeras 3 semanas. A partir de entonces, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se debe considerar una reducción a 15 mg una vez al día si el riesgo evaluado de hemorragia del paciente supera el riesgo de TVP y EP recurrentes. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en un modelo farmacocinético y no se ha estudiado en este entorno clínico (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2). Cuando la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, no es necesario ajustarla respecto de la recomendada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 mL/minuto) (ver Sección 5.2).

Deterioro hepático

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

Población geriátrica

Sin ajuste de dosis (ver Sección 5.2).

Peso corporal

Sin ajuste de dosis (ver Sección 5.2).

Género

Sin ajuste de dosis (ver Sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles. Por tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en niños menores de 18 años.

Pacientes sometidos a cardioversión

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

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

~~Existe experiencia limitada respecto de la dosis reducida de 15 mg de Rivaroxabán una vez al día (o 10 mg de Rivaroxabán una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [clearance de creatinina 30-49 mL/minuto]) además de un inhibidor de 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 secciones 4.4 y 5.1).~~

Forma de administración

Rivaroxabán se administra por vía oral.

Los comprimidos deben tomarse con alimentos (ver Sección 5.2).

Para los pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros, el comprimido de Rivaroxabán puede triturarse y mezclarse con agua o puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Después de la administración de comprimidos recubiertos con película de 15 mg o 20 mg de Rivaroxabán triturados, la toma debe ser seguida inmediatamente por la comida.

El comprimido de Rivaroxabán triturado también se puede administrar a través de sondas gástricas después de la confirmación de la correcta colocación de la sonda. El comprimido triturado debe administrarse en una pequeña cantidad de agua a través de una sonda gástrica, después de lo cual debe enjuagarse con agua. Después de la administración de comprimidos recubiertos con película de 15 mg o 20 mg de Rivaroxabán triturados, la dosis debe ser seguida inmediatamente por alimentación enteral (ver 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 afección, si se considera que existe un riesgo significativo de hemorragia grave. Esto puede incluir ulceración gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o lesiones/anomalías vasculares graves intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con otros anticoagulantes, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, apixaban, etc.) excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver Sección 4.2) o cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso o arterial central (ver Sección 4.5).
- Enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Se recomienda la vigilancia clínica de acuerdo con la práctica de anticoagulación durante todo el período de tratamiento.

Riesgo hemorrágico

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Rivaroxabán deben ser cuidadosamente observados para detectar signos de hemorragia. Se recomienda su uso con precaución en condiciones con mayor riesgo de hemorragia. La administración de Rivaroxabán debe interrumpirse si se produce una hemorragia severa. (ver Sección 4.9).

En los estudios clínicos, las hemorragias de las mucosas (es decir, epistaxis, sangrado gingival, gastrointestinal, genitourinario, incluyendo sangrado vaginal anormal o aumento de la menstruación) y anemia se observaron con más frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Rivaroxabán en comparación con el tratamiento con AVK. Por lo tanto, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la relevancia clínica de las hemorragias manifiestas, según se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se detalla a continuación, tienen un mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento (ver Sección 4.8). Cualquier caída inexplicable de la hemoglobina o la presión arterial debe llevar a la búsqueda de un sitio de sangrado.

Aunque el tratamiento con Rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, los niveles de Rivaroxabán medidos con una prueba de anti-factor Xa cuantitativo calibrado pueden ser útiles en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a Rivaroxabán puede ayudar a fundamentar decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de urgencia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/minuto), los niveles plasmáticos de Rivaroxabán pueden aumentar de forma significativa (1,6 veces en promedio), lo que puede conducir a un aumento del riesgo de hemorragia.

Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con clearance de creatinina de 15-29 mL/minuto. No se recomienda su uso en pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/minuto (ver secciones 4.2 y 5.2).

Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal que reciben concomitantemente otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (ver Sección 4.5).

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes tanto de CYP3A4 como de glicoproteína P (gp-P) y, por tanto, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (2,6 veces de media), lo que puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia (ver Sección 4.5).

Se debe tener cuidado si los pacientes son tratados concomitantemente con fármacos que afectan la hemostasia, tales como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa se puede considerar un tratamiento profiláctico adecuado (ver Sección 4.5).

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que con otros antitrombóticos, no se recomienda Rivaroxabán en pacientes con un mayor riesgo de hemorragia como:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos.
- Hipertensión arterial grave no controlada.
- Otra enfermedad gastrointestinal sin ulceración activa que potencialmente puede conducir a complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis y enfermedad por reflujo gastroesofágico).
- Retinopatía vascular.
- Bronquiectasias o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Pacientes con prótesis valvulares

El Rivaroxabán no debe utilizarse para la tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de válvula aórtica transcáteter (RVAT). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en pacientes con válvulas cardíacas protésicas; por lo tanto, no hay datos que respalden que Rivaroxabán proporcione una anticoagulación adecuada en esta población de pacientes. No se recomienda el tratamiento con Rivaroxabán en estos pacientes.

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

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

Pacientes con EP hemodinámicamente inestable o pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda Rivaroxabán como alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que son hemodinámicamente inestables o pueden recibir trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido Rivaroxabán, no se recomiendan para pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados con síndrome antifosfolípido. En particular para los pacientes que son triple positivo (para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-β2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse con mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes en comparación con la terapia con antagonistas de la vitamina K.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia espinal/epidural) o punción espinal /epidural, los pacientes tratados con agentes antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal que puede resultar en parálisis permanente o a largo plazo.

El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de las piernas; disfunción de los intestinos o la vejiga).

Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe considerar el beneficio potencial frente al riesgo en pacientes anticoagulados o en pacientes que deben ser anticoagulados para trombopprofilaxis. No existe experiencia clínica con el uso de 20 mg de Rivaroxabán en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado con el uso concomitante de Rivaroxabán y anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de Rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o la punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de Rivaroxabán es bajo. Sin embargo, no se conoce el momento exacto para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente.

Para la extracción de un catéter epidural y basándose en las características farmacocinéticas generales, deben transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada, después de la última administración de Rivaroxabán (ver Sección 5.2). Después de retirar el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas antes de que se administre la siguiente dosis de Rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de Rivaroxabán debe retrasarse 24 horas.

Recomendaciones de dosificación antes y después de procedimientos invasivos e intervención quirúrgica

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se debe interrumpir el uso de Rivaroxabán 20 mg comprimidos al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y según el criterio clínico del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Rivaroxabán debe reiniciarse lo antes posible después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada como haya sido determinado por el médico tratante (ver Sección 5.2).

Población geriátrica

El aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver Sección 5.2).

Reacciones dermatológicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Se han notificado reacciones cutáneas severas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome DRESS, durante la vigilancia post comercialización relacionada con el uso de Rivaroxabán (ver Sección 4.8). Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al principio del tratamiento: el inicio de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Rivaroxabán ante la primera aparición de una erupción cutánea severa (por ejemplo, diseminada, intensa y/o con ampollas) o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones de las mucosas.

Información sobre excipientes

Rivaroxabán 20 mg comprimidos contiene lactosa. 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 producto contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "libre de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de CYP3A4 y gp-P

La coadministración 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 y 2,5 veces, respectivamente, en el AUC medio de Rivaroxabán y de 1,7 veces y 1,6 veces, respectivamente, en la C_{max} media del fármaco, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos que pueden conducir a un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes de CYP3A4 y gp-P (ver Sección 4.4).

Se espera que los principios activos que inhiben fuertemente sólo una de las vías de eliminación de Rivaroxabán, ya sea CYP3A4 o gp-P, aumenten las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán en menor grado.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada como un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la gp-P, produjo un aumento de 1,5 veces en el AUC medio y de 1,4 veces en la C_{max} de Rivaroxabán. Es probable que la interacción con claritromicina no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Para pacientes con insuficiencia renal, ver Sección 4.4).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la gp-P, produjo un aumento de 1,3 veces en el AUC y la C_{max} medios de Rivaroxabán. Es probable que la interacción con eritromicina 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 en el AUC medio de Rivaroxabán y de 1,6 veces en la C_{max} en comparación con sujetos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC medio de Rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces en la C_{max} en comparación con sujetos con 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 en el AUC medio de Rivaroxabán y de 1,3 veces en la C_{max}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

media. Es probable que la interacción con fluconazol no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Para pacientes con insuficiencia renal, ver Sección 4.4).

Dados los datos clínicos limitados disponibles con dronedarona, debe evitarse la coadministración 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 sobre las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó la farmacocinética de Rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener cuidado si los pacientes son tratados concomitantemente con otros anticoagulantes (ver secciones 4.3 y 4.4).

AINE/inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado tras la administración concomitante de Rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. Sin embargo, puede haber sujetos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas cuando Rivaroxabán se administró concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

Clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró una interacción farmacocinética con Rivaroxabán (15 mg) pero se observó un aumento significativo en el tiempo de sangrado en un subconjunto de pacientes que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, P-selectina o niveles del receptor GPIIb/IIIa.

Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINE (incluido ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado (ver Sección 4.4).

ISRS/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 ISRS o IRSN debido a su efecto informado sobre las plaquetas. Cuando se los utilizó de forma concomitante en el programa clínico de Rivaroxabán, se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante en todos los grupos de tratamiento.

Warfarina

La conversión de los pacientes del antagonista de la vitamina K warfarina (INR 2,0 a 3,0) a Rivaroxabán (20 mg) o de Rivaroxabán (20 mg) a warfarina, aumentó el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin®) más que de forma aditiva (se pueden observar hasta 12 valores de INR individuales), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena fueron aditivos.

Si se desea probar los efectos farmacodinámicos de Rivaroxabán durante el período de conversión, se puede utilizar la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que estas pruebas no se vieron afectadas por la warfarina. En el cuarto día después de la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluidas TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y potencial endógeno de trombina [PET]) reflejaron solo el efecto de Rivaroxabán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Si se desea probar los efectos farmacodinámicos de la warfarina durante el período de conversión, la medición del INR se puede utilizar en el control de Rivaroxabán (24 horas después de la ingesta previa de Rivaroxabán) ya que esta prueba se ve mínimamente afectada por Rivaroxabán en este momento.

No se observó interacción farmacocinética entre warfarina y Rivaroxabán.

Inductores CYP3A4

La coadministración de Rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada de 50% en el AUC medio 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 hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) también puede conducir a una reducción de las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán. Por tanto, debe evitarse la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4, a menos que se observe de cerca al paciente para detectar signos y síntomas de trombosis.

Otras terapias concomitantes

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas cuando Rivaroxabán se administró concomitantemente con midazolam (sustrato de CYP3A4), digoxina (sustrato de gp-P), atorvastatina (sustrato de CYP3A4 y gp-P) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma importante de CYP como CYP3A4.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de coagulación (por ejemplo, TP, TTPa, Heptest) se ven afectados como se esperaba por el modo de acción de Rivaroxabán (ver Sección 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Sección 5.3). Debido a la potencial toxicidad para la reproducción, el riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que Rivaroxabán pasa a la placenta, este fármaco 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 establecido la seguridad y eficacia de Rivaroxabán en mujeres en período de lactancia. Los datos de animales indican que Rivaroxabán se secreta en la leche. Por tanto, Rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia (ver Sección 4.3). Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento.

Fertilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

No se han realizado estudios específicos con Rivaroxabán en humanos para evaluar los efectos sobre la fertilidad. En un estudio sobre la fertilidad de machos y hembras en ratas no se observaron efectos (ver Sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rivaroxabán sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria es pequeña. Se han notificado reacciones adversas como síncope (frecuencia poco común) y mareos (frecuencia: común) (ver Sección 4.8).

Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Rivaroxabán se ha evaluado en trece estudios de Fase III que incluyeron 53.103 pacientes expuestos a este medicamento (ver Tabla 1).

Tabla 1. Número de pacientes estudiados, dosis diaria total y duración máxima del tratamiento en los estudios de Fase III

Indicación	Número de pacientes *	Dosis diaria total	Duración máxima
Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6.097	10 mg	39 días
Prevención de TEV en pacientes enfermos	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencia	6.790	Día 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de 6 meses como mínimo: 10 o 20 mg	21 meses
Prevención de ACV y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	Coadministrado con AAS o AAS + clopidogrel o ticlopidina, respectivamente: 5 mg o 10 mg	31 meses
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	Coadministrado con AAS: 5 mg Solo: 10 mg	47 meses

* Pacientes expuestos, al menos, a una dosis de Rivaroxabán.

EAC: Enfermedad arterial coronaria.

EAP : Enfermedad arterial periférica.

AAS: Ácido acetilsalicílico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes que recibieron Rivaroxabán fueron sangramientos (ver Sección 4.4 y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación: Tabla 2). Las hemorragias más comúnmente notificadas fueron epistaxis (4,5%) y hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Tabla 2. Tasas de episodios de hemorragia * y anemia en pacientes expuestos a Rivaroxabán en los estudios de Fase III completados

Indicación	Cualquier sangramiento	Anemia
Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de pacientes	5,9% de pacientes
Prevención de TEV en pacientes enfermos	12,6% de pacientes	2,1% de pacientes
Tratamiento de la TVP, EP y prevención de recurrencia	23% de pacientes	1,6% de pacientes
Prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28% de pacientes-año	2,5% de pacientes-año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un síndrome coronario agudo (SCA)	22% de pacientes-año	1,4% de pacientes-año
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7% de pacientes-año	0,15% de pacientes-año **

* Para todos los estudios de Rivaroxabán, se recopilan, informan y adjudican todos los eventos hemorrágicos.

** En el estudio COMPASS, hay una baja incidencia de anemia, ya que se aplicó un enfoque selectivo para la recopilación de eventos adversos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Rivaroxabán se resumen en la Tabla 3 a continuación por sistema de clasificación de órganos (en MedDRA) y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$);

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

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

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

muy raras ($< 1/10.000$);

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

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes en los ensayos clínicos de Fase III o durante el uso post comercialización *

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Raras	No conocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incluido ↑ del recuento de plaquetas) ^A ; trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmune				
	Reacción alérgica; dermatitis alérgica; angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas, incluido shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión; hematomas				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis; hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingi-val; hemorragia del tracto gastro-intestinal (incl. hemorragia rectal); gastro-intestinal y dolores abdominales; dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A ; diarrea, vómitos ^A	Boca seca			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Continuación

Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Raras	No conocidas
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de transaminasas	Insuficiencia hepática; ↑ de bilirrubina; ↑ de fosfatasa alcalina ^A ; ↑ de GGT	Ictericia, ↑ de bilirrubina conjugada (con o sin ↑ de ALT); colestasis; hepa-titis (incluido daño hepato-celular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. ca-sos poco fre-cuentes de pru-rito generaliza-do); erupción cutánea; equi-mosis; hemo-rragia cutánea y subcutánea			Necrólisis epidérmica; síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a hemorragia
Trastornos renales y del tracto urinario				
Hemorragia del tracto urogenital (incluyendo hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incluyen-do aumento de creatinina y de urea en sangre)				Insuficiencia renal/insufi-ciencia renal aguda secun-daria a una hemorragia suficiente para causar hipoper-fusión
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fiebre ^A ; edema periférico; dis-minución de la fuerza y la ener-gía generales (incluidas fatiga y astenia)	Sensación de malestar (inclu-ido malestar general)	Edema localizado ^A		

Continuación

Frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes	Raras	No conocidas
Investigaciones				
	↑ de LDH ^A ; ↑ de lipasa ^A ; ↑ de amilasa ^A			
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Hemorragia pos-procedimiento (incluida anemia posoperatoria y hemorragia de la herida); contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

^A Observado en la prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

^B Observado en el tratamiento de la TVP, la EP y la prevención de la recurrencia como muy frecuente en mujeres < 55 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

- ^C Observado como poco frecuente en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA (post intervención coronaria percutánea).
- * Se aplicó un enfoque selectivo preespecificado para la recopilación de eventos adversos. Como la incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificaron nuevas reacciones adversas, los datos del estudio COMPASS no se incluyeron para el cálculo de la frecuencia en esta tabla.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido al modo de acción farmacológico, el uso de Rivaroxabán puede estar asociado con un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido u órgano que puede resultar en anemia post hemorrágica. Los signos, síntomas y la gravedad (incluido el desenlace fatal) variarán según la ubicación y el grado o extensión del sangrado y/o anemia (ver Sección 4.9 “Manejo del sangrado”). En los estudios clínicos, las hemorragias de las mucosas (es decir, epistaxis, sangrado gingival, gastrointestinal, genitourinario, incluyendo sangrado vaginal anormal o aumento del sangrado menstrual) y la anemia se observaron con más frecuencia durante el tratamiento a largo plazo con Rivaroxabán, en comparación con el uso de AVK. Por lo tanto, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la relevancia clínica de las hemorragias manifiestas, según se considere apropiado. El riesgo de hemorragias puede aumentar en ciertos grupos de pacientes, p. ej., aquellos que padecen hipertensión arterial grave no controlada y/o que cursan un tratamiento concomitante que afecta a la hemostasia (ver Sección 4.4 “Riesgo hemorrágico”). El sangrado menstrual puede intensificarse y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicables, disnea y shock inexplicables. En algunos casos, como consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca como dolor de pecho o angina de pecho.

Se han notificado con Rivaroxabán complicaciones secundarias a hemorragias graves conocidas, como síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de hemorragia al evaluar la condición en cualquier paciente anticoagulado.

4.9 Sobredosificación

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 600 mg sin complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la absorción limitada, se espera un efecto techo sin aumento adicional en el plasma promedio frente a una exposición a dosis supratrapéuticas de 50 mg de Rivaroxabán o superiores.

Hay disponible un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán (consultar el Resumen de las Características del Producto de andexanet alfa). Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis de Rivaroxabán.

Manejo del sangrado

Si surgiera una complicación hemorrágica en un paciente que recibe Rivaroxabán, se debe retrasar la siguiente administración del medicamento o se debe interrumpir el tratamiento, según corresponda. Rivaroxabán tiene una vida media de ~ 5 a 13 horas (ver Sección 5.2). El tratamiento debe individualizarse de acuerdo con la gravedad y la ubicación de la hemorragia. Se puede utilizar un tratamiento sintomático adecuado según sea necesario, como compresión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

mecánica (por ejemplo, para epistaxis severa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de hemorragias, reposición de líquidos y soporte hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, según la anemia o coagulopatía asociada) o plaquetas.

Si el sangrado no se puede controlar con las medidas anteriores, la administración de un agente de reversión del inhibidor del factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán, o un agente de reversión procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (CCP), concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) o factor VIIa recombinante (FVIIa-r), debería ser considerado. Sin embargo, actualmente existe una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en personas que reciben Rivaroxabán. La recomendación también se basa en datos no clínicos. Se considerará la posibilidad de volver a administrar la dosis de factor VIIa recombinante y se valorará en función de la mejora del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar una consulta con un experto en coagulación en caso de hemorragias importantes (ver Sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten la actividad anticoagulante de Rivaroxabán.

Existe experiencia limitada con ácido tranexámico y ninguna experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en individuos que reciben Rivaroxabán. No hay justificación científica para el beneficio ni experiencia con el uso de la desmopresina hemostática sistémica en individuos que reciben Rivaroxabán. Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxabán sea eliminado por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos; inhibidores directos de Factor Xa.
Código ATC: B01AF01.

Mecanismo de acción

El Rivaroxabán es un inhibidor directo del Factor Xa altamente selectivo con biodisponibilidad oral. La inhibición del Factor Xa interrumpe la vía intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación sanguínea, inhibiendo tanto la formación de trombina como el desarrollo de trombos. Rivaroxabán no inhibe la trombina (Factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Efectos farmacodinámicos

Se observó en humanos una inhibición dependiente de la dosis de la actividad del Factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) está influenciado por Rivaroxabán de una manera dependiente de la dosis con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor r es igual a 0,98) si se utiliza Neoplastine® para el ensayo. Otros reactivos proporcionarían resultados diferentes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

La lectura de TP se debe realizar en segundos, porque el INR solo está calibrado y validado para cumarinas y no puede usarse para ningún otro anticoagulante. En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 para el TP (Neoplastine®) 2-4 horas después de la ingesta de comprimidos (es decir, en el momento del efecto máximo) oscilaron entre 13 y 25 segundos (valores de referencia antes de la cirugía: 12 a 15 segundos).

En un estudio de farmacología clínica sobre la reversión de la farmacodinamia de Rivaroxabán en sujetos adultos sanos (n = 22), los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de complejo concentrado de protrombina (CCP) –uno de 3 factores (II, IX y X) y uno de 4 factores (II, VII, IX y X)– fueron evaluados. El CCP de 3 factores redujo los valores medios de TP de Neoplastine® en ~ 1,0 segundo en 30 minutos, en comparación con las reducciones de ~ 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. Por el contrario, el CCP de 3 factores tuvo un efecto general mayor y más rápido sobre 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 activado (TTPa) y Heptest también se prolongan en función de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de Rivaroxabán. No es necesario monitorizar los parámetros de coagulación durante el tratamiento con Rivaroxabán en la rutina clínica. No obstante, si está clínicamente indicado, los niveles de Rivaroxabán pueden medirse mediante pruebas cuantitativas calibradas de anti-factor Xa (ver Sección 5.2).

Eficacia clínica y seguridad

~~Prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. El programa clínico de Rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia del fármaco en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.~~

~~En el estudio pivotal doble ciego ROCKET AF, se asignaron 14.264 pacientes a Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con clearance de creatinina 30-49 mL/minuto) o a warfarina titulada a un INR objetivo de 2,5 (rango de tratamiento de 2,0 a 3,0). El tiempo medio de tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses. El 34,9% de los pacientes fue tratado con ácido acetilsalicílico y el 11,4% con antiarrítmicos de clase III, incluida amiodarona.~~

~~El Rivaroxabán no fue inferior a la warfarina para el criterio de valoración principal compuesto de accidente cerebrovascular y embolia sistémica no-SNC. En la población por protocolo en tratamiento, se produjo un ACV o embolia sistémica en 188 pacientes con Rivaroxabán (1,71% por año) y 241 con warfarina (2,16% por año) (IR 0,79; IC 95%, 0,66-0,96; p < 0,001 para la no inferioridad). Entre todos los pacientes aleatorizados analizados según ITT, los eventos primarios ocurrieron en 269 con Rivaroxabán (2,12% por año) y 306 con warfarina (2,42% por año) (IR 0,88; IC 95%, 0,74-1,03; p < 0,001 para la no inferioridad; p = 0,117 para superioridad).~~

~~Los resultados de los criterios de valoración secundarios probados en orden jerárquico en el análisis ITT se muestran en la Tabla 4.~~

~~Entre los pacientes del grupo de warfarina, los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico (2,0 a 3,0) una media del 55% del tiempo (mediana, 58%; rango intercuartílico, 43 a 71). El efecto de Rivaroxabán no difirió a lo largo del nivel del centro TTR (tiempo en el rango de INR objetivo de 2,0 a 3,0) en los cuartiles de igual tamaño (p = 0,74 para la interacción). Dentro del cuartil más alto según el centro, el índice de riesgo (IR) con Rivaroxabán vs warfarina fue de 0,74 (IC 95%, 0,49-1,12).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~Las tasas de incidencia para el resultado principal de seguridad (eventos hemorrágicos importantes y no importantes clínicamente relevantes) fueron similares para ambos grupos de tratamiento (ver Tabla 5).~~

~~Tabla 4. Resultados de eficacia a partir de Fase III de ROCKET AF~~

Población en estudio	Análisis ITT de eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular		
Dosis de tratamiento	Rivaroxabán 20 mg QD (15 QD en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de eventos (100 pt/año)	Warfarina titulada a un INR objetivo de 2.5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de eventos (100 pt/año)	IR (IC 95%) valor p, prueba de superioridad
ACV y embolia sistémica no SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
ACV, embolia sistémica no SNC y muerte vascular	572 (4,71)	609 (4,81)	0,94 ((0,84-1,05) 0,265
ACV, embolia sistémica no SNC, muerte vascular e infarto de miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
ACV	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Embolia sistémica no 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 a partir de Fase III de ROCKET AF~~

Población en estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular^{a)}		
Dosis de tratamiento	Rivaroxabán 20 mg QD (15 QD en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de eventos (100 pt/año)	Warfarina titulada a un INR objetivo de 2.5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de eventos (100 pt/año)	IR (IC 95%) valor p
Eventos hemorrágicos mayores y no mayores clínicamente relevantes	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Eventos hemorrágicos mayores	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Muerte por sangramiento^{b)}	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Hemorragia de órgano crítico [*]	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
--	----------------------	-----------------------	---

Continuación

Población en estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular^{*)}		
Dosis de tratamiento	Rivaroxabán 20 mg QD (15 QD en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de eventos (100 pt/año)	Warfarina titulada a un INR objetivo de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de eventos (100 pt/año)	IR (IC-95%) valor p
Hemorragia intracranial[*]	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Pérdida de hemoglobina[*]	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de glóbulos rojos o sangre completa[*]	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Eventos hemorrágicos no mayores clínicamente relevantes	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,93-1,13) 0,345
Mortalidad por cualquier causa	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

^{*)} Población de seguridad, en tratamiento

^{*} Nominalmente significativo

Además del estudio de Fase III ROCKET AF, se ha realizado un estudio de cohorte prospectivo, de un solo grupo, post autorización, no intervencionista, abierto (XANTUS) con adjudicación de resultados centrales que incluyen eventos tromboembólicos y hemorragias severas. Se inscribieron 6.785 pacientes con fibrilación auricular no valvular para la prevención del ACV y la embolia sistémica no-SNC en la práctica clínica. Las puntuaciones medias de CHADS2 y HAS-BLED fueron de 2,0 en XANTUS, en comparación con una puntuación media de CHADS2 y HAS-BLED de 3,5 y 2,8 en ROCKET AF, respectivamente. Se produjo una hemorragia mayor en 2,1% de los pacientes/año. Se notificó hemorragia fatal en 0,2 por 100 pacientes/año y hemorragia intracranial en 0,4 por 100 pacientes/año. Se registró ACV o embolia sistémica no-SNC en 0,8 por 100 pacientes/año. Estas observaciones en la práctica clínica concuerdan con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

Pacientes sometidos a cardioversión

Se realizó un estudio exploratorio prospectivo, aleatorizado, abierto, multicéntrico con evaluación ciega del criterio de valoración (X-VERT) en 1.504 pacientes (sin experiencia con anticoagulantes orales y sin tratamiento previo) con fibrilación auricular no valvular programada para cardioversión para comparar Rivaroxabán con AVK a dosis ajustada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~(aleatorizado 2:1), para la prevención de eventos cardiovasculares. Se emplearon estrategias guiadas por ETE (1-5 días de pretratamiento) o cardioversión convencional (al menos 3 semanas de pretratamiento). El resultado primario de eficacia (todo ACV, accidente isquémico transitorio, embolia sistémica no-SNC, infarto de miocardio [IM] y muerte cardiovascular) se produjo en 5 (0,5%) pacientes en el grupo de Rivaroxabán (n = 978) y 5 (1,0%) pacientes del grupo AVK (n = 492; IR 0,50; IC 95%: 0,15-1,73; población ITT modificada). El principal resultado de seguridad (hemorragia mayor) ocurrió en 6 (0,6%) y 4 (0,8%) pacientes en los grupos de Rivaroxabán (n = 988) y AVK (n = 499), respectivamente (IR 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 AVK en el contexto de la cardioversión.~~

~~Pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a ICP con colocación de stent. Se realizó un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico (PIONEER AF-PCI) en 2.124 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a PCI con colocación de stent para enfermedad aterosclerótica primaria para comparar la seguridad de dos regímenes de Rivaroxabán y un régimen de AVK. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una forma 1:1:1 para una terapia general de 12 meses. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de ACV o AIT.~~

~~El grupo 1 recibió Rivaroxabán 15 mg una vez al día (10 mg una vez al día en pacientes con clearance de creatinina de 30-49 mL/minuto) más inhibidor de P2Y12. El grupo 2 recibió 2,5 mg de Rivaroxabán dos veces al día más tratamiento antiplaquetario dual (TAPD), es decir, 75 mg de clopidogrel (o inhibidor de P2Y12 alternativo) más ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas durante 1, 6 o 12 meses seguido de 15 mg de Rivaroxabán (o 10 mg para sujetos con clearance de creatinina de 30-49 mL/minuto) una vez al día más AAS en dosis bajas. El grupo 3 recibió AVK con dosis ajustada más TAPD durante 1, 6 o 12 meses seguido de AVK con dosis ajustada más dosis baja de AAS.~~

~~El criterio principal de valoración de seguridad —episodios hemorrágicos clínicamente significativos— se produjo en 109 (15,7%), 117 (16,6%) y 167 (24,0%) sujetos del grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente (IR 0,59; IC 95%: 0,47-0,76; $p < 0,001$ e IR 0,63; IC 0,50-0,80; $p < 0,001$, respectivamente). El criterio de valoración secundario —eventos cardiovasculares, muerte CV, infarto de miocardio ACV— se produjo en 41 (5,9%), 36 (5,1%) y 36 (5,2%) sujetos en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente. Cada uno de los regímenes de Rivaroxabán mostró una reducción significativa de los episodios hemorrágicos clínicamente significativos en comparación con el régimen de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una ICP con colocación de stent. El objetivo principal de PIONEER AF-PCI fue evaluar la seguridad. Los datos sobre la eficacia (incluidos los acontecimientos tromboembólicos) en esta población son limitados.~~

~~Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes~~

~~El programa clínico de Rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia del fármaco en el tratamiento inicial y continuo de la TVP aguda, la EP y la prevención de la recurrencia. Se estudiaron más de 12.800 pacientes en cuatro estudios clínicos Fase III controlados y aleatorizados (*Einstein DVT*, *Einstein PE*, *Einstein Extension* y *Einstein Choice*); además, se realizó un análisis combinado predefinido de los estudios *Einstein DVT* y *Einstein PE*. La duración general del tratamiento combinado en todos los estudios fue de hasta 21 meses.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~En *Einstein DVT* se estudiaron 3.449 pacientes con TVP aguda para su tratamiento y para la prevención de TVP y EP recurrentes (los pacientes que presentaban EP sintomática fueron excluidos de este estudio). La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses según el criterio clínico del investigador.~~

~~Durante el tratamiento inicial de 3 semanas de TVP aguda, se administraron 15 mg de Rivaroxabán dos veces al día. A esto le siguió 20 mg una vez al día.~~

~~En *Einstein PE*, se estudiaron 4.832 pacientes con EP aguda para su tratamiento y para la prevención de la TVP y la EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses según el criterio clínico del investigador.~~

~~Para el tratamiento inicial de la EP aguda, se administraron 15 mg de Rivaroxabán dos veces al día durante tres semanas. A esto le siguió 20 mg una vez al día.~~

~~Tanto en el estudio de *Einstein DVT* como en el de *Einstein PE*, el régimen de tratamiento comparador consistió en enoxaparina administrada durante al menos 5 días en combinación con un tratamiento con antagonistas de la vitamina K hasta que el TP/INR estuviera en el rango terapéutico ($\geq 2,0$). Se continuó el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, ajustando la dosis para mantener los valores de TP/INR dentro del rango terapéutico de 2,0 a 3,0.~~

~~En *Einstein Extension* se estudiaron 1.197 pacientes con TVP o EP, en la prevención de TVP y EP recurrentes. La duración del tratamiento fue de 6 o 12 meses adicionales en pacientes que habían completado de 6 a 12 meses de tratamiento por TEV, según el criterio clínico del investigador. Se comparó Rivaroxabán 20 mg una vez al día con placebo.~~

~~*Einstein DVT*, *PE* y *Extension* utilizaron los mismos resultados de eficacia primarios y secundarios predefinidos.~~

~~El resultado primario de eficacia fue la TEV recurrente sintomática definida como la combinación de TVP recurrente o EP fatal o no fatal. El resultado secundario de eficacia se definió como la combinación de TVP recurrente, EP no mortal y mortalidad por todas las causas.~~

~~En *Einstein Choice* se estudiaron 3.396 pacientes con TVP sintomática confirmada y/o EP, que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención de EP fatal o TVP o EP recurrente sintomática no fatal. Los pacientes con indicación de anticoagulación continua con dosis terapéuticas fueron excluidos del estudio. La duración del tratamiento fue de hasta 12 meses, según la fecha de asignación individual al azar (mediana: 351 días). Se compararon 20 mg de Rivaroxabán una vez al día y 10 mg de Rivaroxabán una vez al día con 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día.~~

~~El resultado primario de eficacia fue el TEV recurrente sintomático definido como la TVP recurrente o la EP fatal o no fatal.~~

~~En el estudio de TVP de *Einstein* (ver Tabla 5) se demostró que Rivaroxabán no es inferior a enoxaparina/AVK para el resultado primario de eficacia; $p < 0,0001$ (prueba de no inferioridad); índice de riesgo (IR): 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (prueba de superioridad). El beneficio clínico neto preespecificado (resultado de eficacia primario más eventos hemorrágicos importantes) se informó con un IR de 0,67 (IC 95%: 0,47 – 0,95, $p = 0,027$) a favor de Rivaroxabán. Los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico durante una media de 60,3% del tiempo, para la duración media del tratamiento de 189 días, y de 55,4%, 60,1% y 62,8% del tiempo en los 3, 6 y 12 meses de duración previstos para los grupos de tratamiento, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK no hubo una relación clara entre el nivel de TTR central medio (tiempo en el rango de INR objetivo de 2,0 – 3,0) en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p = 0,932$ para la interacción).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~Dentro del tercil más alto según el centro, el IR con Rivaroxabán frente a warfarina fue 0,69 (IC 95%: 0,35 – 1,35).~~

~~Las tasas de incidencia para el resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes), así como el resultado secundario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) fueron similares para ambos grupos de tratamiento.~~

~~Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad de la Fase III de TVP de Einstein~~

Población en estudio	3.449 pacientes con TVP aguda asintomática	
Dosis de tratamiento y duración	Rivaroxabán^{a)}	Enoxaparina/AVK^{b)}
	3, 6 o 12 meses	3, 6 o 12 meses
	n=1.731	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%)
TEV sintomático recurrente	1 (0,1%)	0
EP fatal/muerte donde no se puede descartar EP	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Eventos hemorrágicos importantes	14 (0,8%)	20 (1,2%)

~~^{a)} Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día.~~

~~^{b)} Enoxaparina durante al menos 5 días, superpuesta y seguida de AVK.~~

~~^{*} p < 0,0001 (no inferioridad a un IR preespecificado de 2,0); IR: 0,680 (0,443 – 1,042), p = 0,076 (superioridad).~~

~~En el estudio Einstein PE (ver Tabla 7) se demostró que Rivaroxabán no es inferior a enoxaparina/AVK para el resultado primario de eficacia [p = 0,0026 (prueba de no inferioridad); IR: 1,123, IC 95%: 0,749 – 1,684]. El beneficio clínico neto preespecificado (resultado de eficacia primario más eventos hemorrágicos importantes) se informó con un IR de 0,849, IC 95%: 0,633 – 1,139, p = 0,275. Los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico durante una media de 63% del tiempo para la duración media del tratamiento de 215 días, y una media de 57%, 62% y 65% del tiempo en los 3, 6 y 12 meses de duración previstos para los grupos del tratamiento, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK no hubo una relación clara entre el número de plaquetas y TTR (tiempo en rango de INR objetivo de 2,0 – 3,0) en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente (p = 0,082 para la interacción). Dentro del tercil más alto según el centro, el IR con Rivaroxabán frente a warfarina fue 0,642 (IC 95%: 0,277 – 1,484).~~

~~Las tasas de incidencia para el resultado primario de seguridad (acontecimientos hemorrágicos severos o no severos clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con Rivaroxabán [10,3% (249/2.412)] que en el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK [11,4% (274/2.405)]. La incidencia del resultado secundario de seguridad (episodios hemorrágicos severos) fue menor en el grupo de Rivaroxabán [1,1% (26/2.412)] que en el grupo de enoxaparina/AVK [2,2% (52/2.405)] con un IR 0,493 (IC 95%: 0,308 – 0,789).~~

~~Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad de la Fase III de Einstein PE~~

Población en estudio	4.832 pacientes con EP aguda sintomática
---------------------------------	---

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Dosis 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
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 fatal/muerte donde no se puede descartar EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Eventos hemorrágicos importantes	26 (1,1%)	52 (2,2%)

^{a)} ~~Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día.~~

^{b)} ~~Enoxaparina durante al menos 5 días, superpuesta y seguida de AVK.~~

[≠] ~~p < 0,0026 (no inferioridad a un IR preespecificado de 2,0); IR: 1,123 (0,749 – 1,684).~~

~~Se realizó un análisis agrupado preespecificado del resultado de los estudios de TVP y EP de Einstein (ver Tabla 8).~~

Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad del análisis combinado de la Fase III de Einstein DVT y Einstein PE

Población en estudio	3.449 pacientes con TVP aguda asintomática	
Dosis 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 fatal/muerte donde no se puede descartar EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Eventos hemorrágicos importantes	40 (1,0%)	72 (1,7%)

^{a)} ~~Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día.~~

^{b)} ~~Enoxaparina durante al menos 5 días, superpuesta y seguida de AVK.~~

[≠] ~~p < 0,0001 (no inferioridad a un IR preespecificado de 1,75); IR: 0,886 (0,661 – 1,186).~~

~~El beneficio clínico neto preespecificado (resultado de eficacia primario más eventos hemorrágicos importantes) del análisis agrupado se informó con un IR de 0,771 [(IC 95%: 0,614-0,967), p=0,0244].~~

~~En el estudio Einstein Extension (ver Tabla 9), Rivaroxabán fue superior al placebo para los resultados de eficacia primarios y secundarios. Para el resultado primario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores) hubo una tasa de incidencia numéricamente más alta no significativa para los pacientes tratados con Rivaroxabán 20 mg una vez al día en comparación con placebo.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~El resultado secundario de seguridad (eventos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) mostró tasas más altas para los pacientes tratados con Rivaroxabán 20 mg una vez al día en comparación con placebo.~~

~~Tabla 9: Resultados de eficacia y seguridad de *Einstein Extension* Fase III~~

Población en estudio	3.449 pacientes con TVP aguda asintomática	
Dosis de tratamiento y duración	Rivaroxabán^{a)} 6 o 12 meses n=602	Placebo 6 o 12 meses n=504
TEV sintomático recurrente[*]	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP sintomática recurrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP sintomática recurrente	5 (0,8)	31 (5,2%)
EP fatal/muerte donde no se puede descartar EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)
Eventos hemorrágicos importantes	4 (0,7%)	0

~~^{a)} Rivaroxabán 20 mg una vez al día.~~

~~^{*} p < 0,0001 (superioridad), IR: 0,185 (0,087-0,393).~~

~~En el estudio *Einstein Choice* (ver Tabla 10), 20 mg y 10 mg de Rivaroxabán fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico para el resultado primario de eficacia. El principal resultado de seguridad (episodios hemorrágicos severos) fue similar para 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 de la Fase III de *Einstein Choice*~~

Población en estudio	3.396 pacientes continuaron con la prevención del tromboembolismo venoso recurrente		
Dosis de tratamiento	Rivaroxabán 20 mg QD n=1.107	Rivaroxabán 10 mg QD n=1.127	ASA 100 mg QD n=1.131
Mediana de duración del tratamiento [rango intercuartílico]	349 días (189-362)	353 días (190-362)	350 días (186-362)
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 fatal/muerte donde no se puede descartar EP	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV, IM, ACV o embolia sistémica no SNC, sintomáticos recurrentes	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Eventos hemorrágicos importantes	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

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; IR = 0,34 (0,20-0,59).~~

~~^{##} p < 0,001 (superioridad) Rivaroxabán 10 mg una vez al día vs ASA 100 mg una vez al día; IR = 0,26 (0,14-0,47).~~

~~⁺ Rivaroxabán 20 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; IR = 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; IR = 0,32 (0,18-0,55); p < 0,0001 (nominal).~~

~~Además de la Fase III del programa EINSTEIN, se ha realizado un estudio de cohorte prospectivo, no intervencionista abierto (XALIA) con adjudicación central de resultados que incluye TEV recurrente, hemorragia mayor y muerte. Se inscribieron 5.142 pacientes con TVP aguda para investigar la seguridad a largo plazo de Rivaroxabán en comparación con la terapia anticoagulante estándar en la práctica clínica. Las tasas de hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas con Rivaroxabán fueron 0,7%, 1,4% y 0,5%, respectivamente. Hubo diferencias en las características basales de los pacientes, incluidos la edad, el cáncer y la insuficiencia renal. Se utilizó un análisis estratificado por puntaje de propensión preespecificado para ajustar las diferencias basales medidas, pero la confusión residual puede, a pesar de esto, influir en los resultados.~~

~~Los IR ajustados que comparan Rivaroxabán y el tratamiento estándar para hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por todas las causas fueron 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 la práctica clínica concuerdan con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.~~

~~Pacientes con síndrome antifosfolípido triple positivo de alto riesgo~~

~~En un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, patrocinado por un investigador, con adjudicación ciega del criterio de valoración, se comparó Rivaroxabán con warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis, diagnosticados con síndrome antifosfolípido y con alto riesgo de eventos tromboembólicos (positivo para las 3 pruebas antifosfolípídicas: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti β 2-glicoproteína I). El ensayo se terminó prematuramente después de la inclusión de 120 pacientes debido a un exceso de eventos entre los pacientes del grupo de Rivaroxabán. El seguimiento medio fue de 569 días.~~

~~Cincuenta y nueve pacientes fueron aleatorizados a Rivaroxabán 20 mg [15 mg para pacientes con clearance de creatinina < 50 mL/minuto], 12% de los cuales presentó eventos adversos (4 accidentes cerebrovasculares isquémicos y 3 infartos de miocardio). No se informaron eventos en pacientes aleatorizados a warfarina. Se produjo una hemorragia mayor en 4 pacientes (7%) del grupo de Rivaroxabán y en 2 pacientes (3%) del grupo de warfarina.~~

~~Población pediátrica~~

~~La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contiene Rivaroxabán en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento de eventos tromboembólicos.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

~~La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con el medicamento de referencia que contiene Rivaroxabán en todos los subconjuntos de la población pediátrica para la prevención de eventos tromboembólicos (ver Sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).~~

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción

El Rivaroxabán se absorbe rápidamente y las concentraciones máximas (C_{max}) aparecen 2-4 horas después de la ingesta del comprimido.

La absorción oral de Rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis de comprimidos de 2,5 mg y 10 mg, independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. La ingesta con alimentos no afecta el AUC ni la C_{max} de Rivaroxabán a las dosis de 2,5 mg y 10 mg.

Debido a un grado reducido de absorción, se determinó una biodisponibilidad oral de 66% para el comprimido de 20 mg en ayunas. Cuando se toman comprimidos de 20 mg de Rivaroxabán junto con alimentos, se observan aumentos del AUC medio de 39% en comparación con la ingesta de comprimidos en ayunas, lo que indica una absorción casi completa y una alta biodisponibilidad oral. Rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (ver Sección 4.2).

La farmacocinética de Rivaroxabán es aproximadamente lineal hasta ~ 15 mg una vez al día en ayunas.

En condiciones de alimentación, los comprimidos de Rivaroxabán 10 mg, 15 mg y 20 mg demostraron proporcionalidad a la dosis.

A dosis más altas, Rivaroxabán muestra una absorción limitada por disolución con una biodisponibilidad disminuida y una tasa de absorción disminuida con una dosis aumentada.

La variabilidad en la farmacocinética de Rivaroxabán es moderada con variabilidad interindividual (VC%) que oscila entre el 30% y el 40%.

La absorción de Rivaroxabán depende del lugar de su liberación en el tracto gastrointestinal. Se informó una disminución de 29% y de 56% en el AUC y la C_{max} , respectivamente, en comparación con el comprimido cuando se libera granulado de Rivaroxabán en el intestino delgado proximal. La exposición se reduce aún más cuando se libera Rivaroxabán en el intestino delgado distal o en el colon ascendente. Por lo tanto, debe evitarse la administración de Rivaroxabán distal al estómago, ya que esto puede resultar en una absorción reducida y una menor exposición relacionada con Rivaroxabán.

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) fue comparable para 20 mg de Rivaroxabán administrado por vía oral como un comprimido triturado mezclado en puré de manzana o suspendido en agua y administrado a través de una sonda gástrica, seguido de una comida líquida, en comparación con un comprimido completo. Dado el perfil farmacocinético predecible y proporcional a la dosis de Rivaroxabán, es probable que los resultados de biodisponibilidad de este estudio sean aplicables para reducir las dosis de Rivaroxabán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas en humanos es alta, aproximadamente 92% a 95%, siendo la albúmina sérica el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, siendo en estado estacionario (Vss) ~ 50 litros.

Biotransformación y eliminación

De la dosis de Rivaroxabán administrada, aproximadamente 2/3 sufre degradación metabólica, eliminándose la mitad por vía renal y la otra mitad por vía fecal. La tercera parte final de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo inalterado, principalmente a través de la secreción renal activa.

El Rivaroxabán se metaboliza a través de mecanismos independientes de CYP3A4, CYP2J2 y CYP. La degradación oxidativa de la porción morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida son los principales sitios de biotransformación. Según investigaciones *in vitro*, Rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína P) y prCM (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El Rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin metabolitos circulantes principales o activos. Con un clearance sistémico de aproximadamente 10 L/hora, Rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento. Después de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de administrar Rivaroxabán por vía oral, la eliminación queda limitada a la tasa de absorción. La eliminación de Rivaroxabán del plasma se produce con semividas terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y de 11 a 13 horas en ancianos.

*Poblaciones especiales**Género*

No hubo diferencias clínicamente relevantes en farmacocinética y farmacodinamia entre pacientes masculinos y femeninos.

Población geriátrica

Los pacientes de edad avanzada mostraron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, con valores medios de AUC aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la reducción (aparente) del clearance total y renal. No es necesario ajustar la dosis.

Diferentes categorías de peso

Los extremos de peso corporal (< 50 kg o > 120 kg) tuvieron solo una pequeña influencia en las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán (menos del 25%). No es necesario ajustar la dosis.

Diferencias interétnicas

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos con respecto a la farmacocinética y farmacodinamia de Rivaroxabán.

Deterioro hepático

Los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) exhibieron solo cambios menores en la farmacocinética de Rivaroxabán (aumento de 1,2 veces en el AUC medio), casi comparable a su grupo de control sano emparejado. En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

medio aumentó significativamente 2,3 veces en comparación con voluntarios sanos. El AUC no unido se incrementó 2,6 veces. Estos pacientes también tuvieron una eliminación renal reducida de Rivaroxabán, similar a los pacientes con insuficiencia renal moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La inhibición de la actividad del factor Xa se incrementó en 2,6 en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con voluntarios sanos; La prolongación del TP se incrementó de manera similar en un factor de 2,1. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada fueron más sensibles al Rivaroxabán, lo que resultó en una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C (ver Sección 4.3).

Insuficiencia renal

Hubo un aumento en la exposición a Rivaroxabán correlacionado con la disminución de la función renal, según se evaluó mediante las mediciones del clearance de creatinina. En individuos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50-80 mL/minuto), moderada (clearance de creatinina de 30-49 mL/minuto) y severa (clearance de creatinina de 15-29 mL/minuto), 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 individuos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, la inhibición global de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5, 1,9 y 2,0 respectivamente en comparación con voluntarios sanos; La prolongación del TP se incrementó de forma similar en un factor de 1,3; 2,2 y 2,4 respectivamente. No hay datos en pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/minuto.

Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, no se espera que Rivaroxabán pueda ser eliminado a través de la diálisis.

No se recomienda su uso en pacientes con clearance de creatinina < 15 mL/minuto. Rivaroxabán se debe utilizar con precaución en pacientes con clearance de creatinina de 15 a 29 mL/minuto (ver Sección 4.4).

Datos farmacocinéticos en pacientes

En pacientes que recibieron Rivaroxabán para la prevención de TEV, 20 mg una vez al día, la concentración media geométrica (intervalo de predicción del 90%) 2-4 horas y aproximadamente 24 horas después de la dosis (que representan aproximadamente las concentraciones máxima y mínima durante el intervalo de dosis) fue 215 (22-535) y 32 (6-239) µg/L, respectivamente.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

La relación PK/PD entre la concentración plasmática de Rivaroxabán y varios criterios de valoración de la EP (inhibición del factor Xa, TP, TTPa, Hepatest) se ha evaluado después de la administración de un amplio rango de dosis (5-30 mg dos veces al día). La relación entre la concentración de Rivaroxabán y la actividad del factor Xa se describió mejor mediante un modelo E_{max}. Para el TP, el modelo de intersección lineal generalmente describió mejor los datos. Dependiendo de los diferentes reactivos utilizados para el TP, la pendiente difería considerablemente. Cuando se utilizó TP Neoplastin®, el TP basal fue de aproximadamente 13 segundos y la pendiente fue de alrededor de 3 a 4 segundos/(100 µg/L). Los resultados de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

los análisis PK/PD en la Fase II y Fase III fueron consistentes con los datos establecidos en sujetos sanos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia para niños y adolescentes de hasta 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis única, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica exagerada de Rivaroxabán. En ratas, se observó un aumento de los niveles plasmáticos de IgG e IgA a niveles de exposición clínicamente relevantes.

En ratas, no se observaron efectos sobre la fertilidad de machos o hembras. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológico de Rivaroxabán (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas). Se observó toxicidad embriofetal (pérdida post implantación, osificación retardada/ progresiva, múltiples manchas hepáticas de color claro) y una mayor incidencia de malformaciones comunes, así como cambios placentarios a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. En el estudio prenatal y posnatal en ratas, se observó una viabilidad reducida de la descendencia a dosis que eran tóxicas para las hembras.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidratada

Croscarmelosa de sodio (~~E468~~)

Lauril sulfato de sodio (~~E487~~)

Hipromelosa ~~2910 (viscosidad nominal 5,1 mPa. S)~~ (~~E464~~)

Celulosa microcristalina (~~E460~~)

Dióxido de Silicio coloidal anhidro (~~E551~~)

Estearato de magnesio (~~E572~~)

Recubrimiento de película

Macrogol ~~4000~~ (~~E1521~~)

Hipromelosa ~~2910 (viscosidad nominal 5,1 mPa. S)~~ (~~E464~~)

Dióxido de titanio (~~E171~~)

Óxido de hierro rojo (~~E172~~)

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de ~~validez~~ **eficacia del medicamento**

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TROMBEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Rivaroxabán 20 mg se envasan en blísteres de PVC transparente/aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Después de confirmar la colocación gástrica de la sonda, los comprimidos de Rivaroxabán pueden triturarse y suspenderse en 50 mL de agua y administrarse por sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica. Dado que la absorción de Rivaroxabán depende del sitio de liberación del fármaco, se recomienda evitar la administración distal al estómago, que puede resultar en una absorción reducida y por lo tanto, una exposición al fármaco también reducida. Después de la administración de un comprimido de Rivaroxabán triturado, de 15 mg o 20 mg, la dosificación debe ser seguida inmediatamente por alimentación enteral. No se requiere alimentación enteral después de la administración de comprimidos de 2,5 mg o 10 mg.

Los comprimidos de Rivaroxabán triturados son estables en agua y en puré de manzana hasta por 4 horas.

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