

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rivaroxabán

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA EN RELACIÓN CON EL PRINCIPIO ACTIVO**

### **Rivaroxabán 10 mg**

1 comprimido contiene 10 mg de rivaroxabán.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones**

El rivaroxabán está indicado para la prevención de la tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

### **4.2 Posología y método de administración**

#### **4.2.1 Dosis habitual recomendada**

La dosis recomendada para la prevención de la tromboembolia venosa en las intervenciones quirúrgicas ortopédicas mayores es de un comprimido de 10 mg, una vez al día.

#### **4.2.2 Duración del tratamiento**

La duración del tratamiento depende del tipo de intervención quirúrgica ortopédica mayor. Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas.

Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante dos semanas.

#### **4.2.3 Forma y frecuencia de administración**

Un comprimido de 10 mg de rivaroxabán se debe tomar una vez al día.

El rivaroxabán puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6 a 10 horas después del final de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Si la dosis se omite, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

#### **4.2.4 Poblaciones especiales de pacientes**

##### **Pacientes de edad avanzada (más de 65 años), sexo y peso corporal**

No se requiere ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones de pacientes (*véase “Propiedades farmacocinéticas”*).

##### **Niños (desde el nacimiento hasta los 16 o 18 años, según la legislación local)**

No se dispone de datos clínicos en cuanto a los niños.

##### **Pacientes con disfunción hepática**

El rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a una coagulopatía que lleva a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (véase “Propiedades farmacocinéticas”).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con disfunción hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con disfunción hepática grave (Child Pugh C) (véase “Contraindicaciones” y “Propiedades farmacocinéticas”).

### **Pacientes disfunción renal**

No se requiere ningún ajuste de la dosis si el rivaroxabán se administra en los pacientes con disfunción renal leve ( $CrC$ : 80 a 50 ml/min) o moderada ( $CrC$  < 50 a 30 ml/min) (véase “Propiedades farmacocinéticas”).

Los limitados datos clínicos en los pacientes con disfunción renal grave ( $CrC$  < 30 – 15 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas del rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, el rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con  $CrC$  < 15 mL/min. (Véase “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacocinéticas”).

### **Diferencias étnicas**

No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (véase “Propiedades farmacocinéticas”).

## **4.3 Contraindicaciones**

El rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido (véase “Datos farmacéuticos”).

El rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva).

El rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso del rivaroxabán en las embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso del rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (*véase “Embarazo y lactancia”, “Datos preclínicos sobre seguridad”*).

No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso del rivaroxabán en las mujeres en lactación. Los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, el rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (*véase “Embarazo y lactancia”, “Datos preclínicos sobre seguridad”*).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **4.4.1 Medicación concomitante**

Rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej. ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP 3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante que puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia (*ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

##### **4.4.2 Insuficiencia renal**

Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-49 ml/min) que reciben medicación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán (*ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

En pacientes con insuficiencia renal grave (CrC: <30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia.

Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado de hemorragia y trombosis.

Debido a datos clínicos limitados, rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con CrC <30 -15 mL/min.

No hay datos clínicos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (CrC <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán en estos pacientes. (Ver "Posología y método de administración", "Propiedades farmacocinéticas", "Propiedades farmacodinámicas").

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento. Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

#### **4.4.3 Cirugía de fractura de cadera**

Rivaroxabán no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera.

#### **4.4.3 Riesgo de hemorragia**

El rivaroxabán, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos

- Hipertensión arterial grave y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Poco después de una intervención quirúrgica cerebral, vertebral u oftalmológica

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos (*véase "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de la localización de la hemorragia.

#### Anestesia neuroaxial (epidural/medular)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/medular) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para trombopprofilaxis.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración del rivaroxabán.

El rivaroxabán deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración del rivaroxabán deberá retrasarse 24 horas.

#### **4.4.4 Mujeres en edad fértil**

El rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

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

#### **4.5.1 Interacciones farmacocinéticas**

El rivaroxabán se depura principalmente por medio del metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y la excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glicoproteína (P-gp) / y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

#### **Inhibición del CYP**

El rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

#### **Inducción del CYP**

El rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP.

## Efectos sobre el rivaroxabán

El uso concomitante del rivaroxabán con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica.

La administración concomitante del rivaroxabán con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,6 veces del AUC media del rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1,7 veces de la  $C_{\max}$  media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

La administración concomitante del rivaroxabán con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg cada 12 horas), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2,5 veces del AUC media del rivaroxabán y un aumento de 1,6 veces de la  $C_{\max}$  media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos. Por lo tanto, el rivaroxabán no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH (*véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

La claritromicina (500 mg dos veces al día), considerada como inhibidora potente del CYP 3A4 e inhibidora moderada de la P-gp, ocasionó un aumento 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento 1,4 veces de la  $C_{\max}$ . Este aumento, próximo a la magnitud de la variabilidad normal de AUC y  $C_{\max}$ , se considera no relevante clínicamente.

La eritromicina (500 mg cada 8 horas), que inhibe moderadamente el CYP 3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la  $C_{\max}$  medias del rivaroxabán. Este aumento está dentro de la magnitud de la variabilidad normal del AUC y de la  $C_{\max}$ , y se considera clínicamente no relevante.

La administración concomitante del rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media del rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante del rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamaze-

pina, fenobarbitona o hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática del rivaroxabán. La disminución de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán se considera clínicamente no importante.

#### **4.5.2 Interacciones farmacodinámicas**

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con el rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán (véase “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”).

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, y después, dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética, pero se observó un aumento pertinente de los tiempos de sangría en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, ni las concentraciones de P-selectina ni de los receptores GPIIb/IIIa (véase “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”).

No se ha observado ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangría después de la administración concomitante de rivaroxabán y 500 mg de naproxeno. No obstante, puede haber personas con una respuesta farmacodinámica más pronunciada (véase “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”).

#### **4.5.3 Alimentos y productos lácteos**

10 mg de rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos (véase “*Propiedades farmacocinéticas*”).

#### **4.5.5 Interacciones con parámetros de laboratorio**

Las pruebas de los parámetros de la coagulación (TP, TTPa, Hep Test<sup>®</sup>) se afectan de la manera esperada por el modo de acción del rivaroxabán.

---

## 4.6 Embarazo y lactancia

### 4.6.1 Embarazo

No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso del rivaroxabán en las embarazadas.

En ratas y conejos, el rivaroxabán demostró una toxicidad materna pronunciada, con alteraciones placentarias relacionadas con su modo de acción farmacológico (p. ej., complicaciones hemorrágicas). No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario. Los datos en animales demostraron una toxicidad materna marcada de rivaroxabán con respecto a su modo de acción farmacológico (p. ej. complicaciones hemorrágicas) que ocasionaron toxicidad en la reproducción (ver "Datos preclínicos sobre seguridad"). Debido al riesgo intrínseco de hemorragia y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, rivaroxabán está contraindicado en el embarazo (Ver "Contraindicaciones", "Datos preclínicos sobre seguridad").

### 4.6.2 Mujeres en edad fértil

El rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

### 4.6.3 Lactancia

No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso del rivaroxabán en las mujeres en lactación. En las ratas, el rivaroxabán se secreta por la leche materna.

Por lo tanto, el rivaroxabán sólo puede administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase "Contraindicaciones", "Datos preclínicos sobre seguridad").

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

No se ha comunicado ningún efecto del rivaroxabán sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Se ha evaluado la inocuidad del rivaroxabán 10 mg en tres estudios de fase III, con 4.571 pacientes expuestos a rivaroxabán sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla), tratados durante un periodo de hasta 39 días. Las reacciones adversas se presentan dentro de cada grupo de frecuencia y clasificación de órganos del sistema; las reacciones adversas deberán interpretarse dentro del cuadro clínico.

Las frecuencias se definen como:

Frecuentes:	$\geq 1$	% a	$< 10\%$	( $\geq 1/100$	a	$< 1/10$ )	
Poco frecuentes:	$\geq 0,1$	% a	$< 1$	%	( $\geq 1/1.000$	a	$< 1/100$ )
Raros:	$\geq 0,01$	% a	$< 0,1\%$	( $\geq 1/10.000$	a	$< 1/1.000$ )	
Muy raros:	$< 0,01$	%		( $< 1/10.000$ )			

Debido al modo de acción farmacológico, el rivaroxabán puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluso posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, p. ej., pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia (ver "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*"). Las complicaciones hemorrágicas pueden presentar debilidad, astenia, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia.

A continuación, en la tabla 1, se presentan las reacciones adversas, notificadas por los investigadores de tres estudios de fase III, según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia.

**Tabla 1. Todas las reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, notificadas en los pacientes de los estudios 11354, 11357 y 11356.**

<b>Frecuentes</b> ≥1% a <10%	<b>Poco frecuentes</b> ≥0,1% a <1%	<b>Raras</b> ≥0,01% a <0,1%
<b>TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO</b>		
Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitemia (incl. aumento del recuento de plaquetas)	
<b>TRASTORNOS CARDIACOS</b>		
	Taquicardia	
<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>		
	Estreñimiento	
	Diarrea	
	Dolor abdominal y gastrointestinal (incl. dolor abdominal superior, molestia estomacal)	
Náuseas		
	Dispepsia (incl. molestia epigástrica)	
	Sequedad de la boca	
	Vómitos	
<b>TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN</b>		
	Edema localizado	
	Sensación de malestar (incl. fatiga, astenia)	
	Fiebre	
	Edema periférico	
<b>TRASTORNOS HEPATOBILIARES</b>		
		Anomalía de la función hepática

**Tabla 1. Todas las reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, notificadas en los pacientes de los estudios 11354, 11357 y 11356.**

<b>Frecuentes</b> ≥1% a <10%	<b>Poco frecuentes</b> ≥0,1% a <1%	<b>Raras</b> ≥0,01% a <0,1%
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO</b>		
		Dermatitis alérgica
<b>LESIONES TRAUMÁTICAS, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS</b>		
	Secreción de la herida	
<b>EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS</b>		
	Aumento de la lipasa	
	Aumento de la amilasa	
	Aumento de la bilirrubina sanguínea	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Aumento de la GGT		
	Aumento de la LDH	
	Aumento de la fosfatasa alcalina	
Aumento de las transaminasas (incl. Aumento de la ALT, aumento de la AST)		
<b>TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS, DEL TEJIDO SUBJUNTIVO Y DE LOS HUESOS</b>		
	Dolor en la extremidad	
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO</b>		
	Mareos	
	Cefalea	
	Síncope (incl. pérdida de la conciencia)	
<b>TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS</b>		
	Disfunción renal (incl. aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en	

**Tabla 1. Todas las reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, notificadas en los pacientes de los estudios 11354, 11357 y 11356.**

<b>Frecuentes</b> ≥1% a <10%	<b>Poco frecuentes</b> ≥0,1% a <1%	<b>Raras</b> ≥0,01% a <0,1%
la sangre)		
<b>TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO</b>		
	Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado)	
	Exantema	
	Urticaria (incl. casos raros de urticaria generalizada)	
	Contusión	
<b>TRASTORNOS VASCULARES</b>		
	Hipotensión (incl. disminución de la presión arterial, hipotensión durante la intervención).	
Hemorragia después de la intervención (incl. anemia posoperatoria y hemorragia de la herida)		
	Hemorragia (incl. hematoma y casos raros de hemorragia muscular)	
	Hemorragia del tubo digestivo (incl. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hematemesis)	
	Hematuria (incl. presencia de orina en la sangre)	
	Hemorragia del aparato reproductor (incl. menorragia)	
	Epistaxis	

En otros estudios clínicos con el rivaroxabán, se notificaron casos únicos de hemorragia suprarrenal y hemorragia conjuntival, y hemorragia mortal por úlcera digestiva; la ictericia y la hipersensibilidad fueron raras, y la hemoptisis fue poco frecuente. Se ha descrito la hemorragia intracraneal (especialmente en los pacientes con hipertensión arterial, con antihemostáticos concomitantes o con ambas condiciones) que, en algunos casos aislados, puede poner en peligro la vida del paciente.

## 4.9 Sobredosis

### 4.9.1 Sobredosis

La sobredosis después de la administración de rivaroxabán puede causar complicaciones hemorrágicas debido a sus propiedades farmacodinámicas.

No hay disponible ningún antídoto específico que antagonice el efecto farmacéutico de rivaroxabán.

Puede plantearse el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán. La administración de carbono activado hasta ocho horas después de la sobredosis puede reducir la absorción del rivaroxabán.

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

En caso de producirse hemorragia, su tratamiento consistirá en las siguientes medidas:

- Retraso de la administración de rivaroxabán o interrupción del tratamiento si se considera conveniente. El rivaroxabán tiene una semivida de aproximadamente 5 a 13 horas (*véase "Propiedades farmacocinéticas"*).
- Deberán plantearse el tratamiento sintomático adecuado, por ejemplo, compresión mecánica (por ejemplo, para la epistaxis grave), intervenciones quirúrgicas, reemplazo hídrico y apoyo hemodinámico, y transfusión de derivados o componentes hemáticos.

Si la epistaxis no puede controlarse por las medidas anteriores, debe plantearse la administración de uno de los siguientes procoagulantes:

- Concentrado de complejo de protrombina activada (APCC).
- Concentrado de complejo de protrombina (PCC).
- Factor VIIa recombinante (rF VIIa).

Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de estos productos en las personas que reciben rivaroxabán.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante del rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja o la experiencia con hemostáticos sistémicos (por ejemplo, desmopresina, aprotinina, ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en las personas que reciben rivaroxabán.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### **5.1.1 Mecanismo de acción**

El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral.

La activación del factor X para convertirse en factor Xa (FXa) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre.

#### **5.1.2 Efectos farmacodinámicos**

En humanos se observó inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa. El tiempo de protrombina (TP) es influenciado por el rivaroxabán de manera dependiente de la dosis, con una

correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de  $r$  es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR (cociente normalizado internacional) sólo se ha calibrado y validado para cumarinas y no puede utilizarse para ningún otro anticoagulante. En los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin) 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaban entre 13 y 25 segundos.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTTPa) y el HepTest también están prolongados, de manera dependiente de la dosis; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del rivaroxabán. La actividad anti-factor Xa también es afectada por el rivaroxabán; sin embargo, no se dispone de un patrón para la calibración.

No es necesario vigilar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán.

### **5.1.3 Eficacia clínica y seguridad**

Prevención de la tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

El programa clínico del rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia del rivaroxabán para la prevención de los incidentes de tromboembolia venosa, es decir, la trombosis venosa profunda, proximal y distal, y la embolia pulmonar en los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En estudios clínicos de fase III, controlados y aleatorizados, el programa RECORD, se estudió a más de 9.500 pacientes (7.050 con cirugía de reemplazo total de la cadera y 2.531 con reemplazo total de la rodilla).

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

En los tres estudios de fase III (*véase la tabla 2*), el rivaroxabán redujo significativamente la tasa de incidentes de tromboembolia venosa (cualquier trombosis venosa profunda sintomática o detectada venográficamente, embolia pulmonar no mortal o muerte) e incidentes de tromboembolia venosa

mayor (trombosis venosa profunda proximal, embolia pulmonar no mortal y muerte relacionada con incidentes de tromboembolia venosa), los criterios principales y secundarios mayores preespecificados de valoración de la eficacia. Además, en los tres estudios, la tasa de incidentes de tromboembolia venosa sintomática (trombosis venosa profunda sintomática, embolia pulmonar no mortal, muerte relacionada con incidentes de tromboembolia venosa) fue más baja en los pacientes tratados con rivaroxabán, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

El principal criterio de valoración de la eficacia, la hemorragia mayor, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de rivaroxabán, en comparación con 40 mg de enoxaparina.

**Tabla 2. Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III.**

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Población del estudio	4541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera			2509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera			2531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de la rodilla		
Posología y duración del tratamiento	Rivaroxabán 10 mg c/24 h 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg c/24 h 35 ± 4 días	p	Rivaroxabán 10 mg c/24 h 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg c/24 h 12 ± 2 días	p	Rivaroxabán 10 mg c/24 h 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg c/24 h 12 ± 2 días	p
<b>Total de incidentes de tromboembolia venosa</b>	18 (1,1%)	58 (3,7%)	<0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	<0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	<0,001
<b>Tasa de incidentes de tromboembolia venosa mayor</b>	4 (0,2%)	33 (2,0%)	<0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	<0,001	9 (1,0%)	24 (2,6%)	0,01
<b>Incidentes sintomáticos de tromboembolia venosa</b>	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
<b>Hemorragias mayores</b>	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

El análisis de los resultados agrupados de los ensayos clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción del total de los incidentes de tromboembolia venosa, incidentes de tromboembolia venosa mayor e incidentes de tromboembolia venosa sintomáticos con 10 mg de rivaroxabán, una vez al día, en comparación con 40 mg de enoxaparina, una vez al día.

#### **5.1.4 Poblaciones especiales de pacientes**

##### **Diferencias étnicas**

*(Véase “Propiedades farmacocinéticas.”)*

##### **Personas de edad avanzada / sexo del paciente**

*(Véase “Propiedades farmacocinéticas.”)*

##### **Categorías de pesos diferentes**

*(Véase “Propiedades farmacocinéticas.”)*

##### **Disfunción hepática**

*(Véase “Propiedades farmacocinéticas.”)*

##### **Disfunción renal**

*(Véase “Propiedades farmacocinéticas.”)*

#### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

##### **5.2.1 Absorción y biodisponibilidad**

La biodisponibilidad absoluta del rivaroxabán es alta (80%-100%) para la dosis de 10 mg. El rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido.

La toma con alimento no afecta el AUC ni la  $C_{\text{máx}}$  de rivaroxabán a la dosis de 10 mg. La dosis de rivaroxabán de 10 mg puede tomarse con o sin alimento. (Véase “Posología y método de administración”).)

La variabilidad de las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán es moderada con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 y el 40%, excepto el día de la cirugía y el día siguiente cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

### 5.2.2 Distribución

En los seres humanos, la unión a las proteínas plasmáticas es alta, de aproximadamente el 92 al 95%, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, el V es de aproximadamente 50 litros.

### 5.2.3 Metabolismo y eliminación

De la dosis administrada de rivaroxabán, aproximadamente 2/3 se eliminan por degradación metabólica, siendo la mitad eliminado renalmente y la otra mitad se elimina por vía fecal. El otro 1/3 de la dosis administrada se elimina por excreción directa renal como principio activo inalterado en la orina, principalmente por secreción renal activa.

El rivaroxabán es metabolizado mediante mecanismos independientes del CYP3A4, CYP2J2 y CYP. La degradación oxidativa del grupo morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida son los sitios principales de biotransformación. En base a las investigaciones *in vitro*, el rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

El rivaroxabán inalterado es el compuesto más importante en el plasma humano, sin presencia de metabolitos circulantes principales o activos. Con una depuración sistémica de unos 10 l/h, el rivaroxabán puede clasificarse como fármaco de bajo aclaramiento. La eliminación de rivaroxabán del plasma se produjo con semividas terminales de 5 a 9 horas en individuos jóvenes y con semividas terminales de 11 a 13 horas en ancianos.

#### **5.2.4 Sexo / personas de edad avanzada (más de 65 años)**

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del AUC media fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) renal total y renal (véase “*Posología y método de administración*”).

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (véase “*Posología y método de administración*”).

#### **5.2.5 Categorías de pesos diferentes**

Los extremos en el peso corporal (< 50 kg en comparación con > 120 kg) sólo tuvieron un efecto pequeño en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%) (véase “*Posología y método de administración*”).

#### **5.2.6 Niños (desde el nacimiento hasta los 16 ó 18 años, según la legislación local)**

No se dispone de datos en esta población de pacientes (véase “*Posología y método de administración*”).

#### **5.2.7 Diferencias interétnicas**

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, negra, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas (véase “*Posología y método de administración*”).

#### **5.2.8 Disfunción hepática**

Se ha estudiado el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de rivaroxabán en sujetos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El objetivo original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis. En los pacientes a los que se pretende administrar anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia hepática es la síntesis reducida de factores de la coagulación normal en el hígado. Debido a que este aspecto es reflejado sólo por una de las

cinco determinaciones clínicas/bioquímicas que constituyen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en pacientes no puede correlacionarse claramente con este esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con cardiopatía asociada con coagulopatía conducente a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

Los pacientes con cirrosis y con disfunción hepática leve (clasificados como Child Pugh A) sólo presentaron cambios menores en las propiedades farmacocinéticas del rivaroxabán (aumento de 1,2 veces del AUC del rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo testigo equiparado sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con disfunción hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el AUC media del rivaroxabán estaba aumentado significativamente en 2,3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una depuración significativamente alterada del fármaco, lo que indica una enfermedad hepática significativa. La inhibición de la actividad del factor Xa fue mayor en un factor de 2,6 en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP era superior, en un factor de 2,1. Los pacientes con disfunción hepática moderada eran más sensibles a rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (véase "*Posología y método de administración*", "*Contraindicaciones*").

### **5.2.9 Disfunción renal**

Hubo un aumento de la exposición del rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina.

En las personas con disfunción renal leve (CrC de 80 a 50 ml/min), moderada (CrC < 50 a 30 ml/min) o grave (CrC < 30-15 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (AUC) estuvieron aumentadas 1,4, 1,5 y 1,6 veces, respectivamente, en comparación con

voluntarios sanos. (Véase “Posología y método de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.)

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (véase “Posología y método de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

En las personas con disfunción renal leve, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1,5; en la disfunción renal moderada, en un factor de 1,9, y en la disfunción renal grave, del 2,0, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1,3, 2,2 y 2,4.

No hay datos de pacientes con CrC <15 mL/min.

No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min. Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con disfunción renal grave y depuración de creatinina de 15-30 ml/min (véase “Posología y método de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Debido a la enfermedad de fondo, los pacientes con disfunción renal grave tienen un mayor riesgo de hemorragia y de trombosis.

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

Salvo los efectos relacionados con un modo de acción farmacológico exagerado (hemorragia), los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, según los estudios sobre farmacología de la seguridad, toxicidad con dosis repetidas y genotoxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### **Excipientes**

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hipromelosa 5 cP, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, sulfato lauril sódico

---

### **Recubierta pelicular**

Rojo de óxido férrico, hipromelosa 5 cP, macrogol 3350, dióxido de titanio

### **6.2 Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

### **6.3 Precauciones especiales de uso, incluso recomendaciones de conservación**

En cuanto a los comprimidos, no se aplican restricciones en cuanto a la conservación (temperatura, humedad, luz).

#### Descargo de responsabilidad:

*La información presentada corresponde a la versión resumida de la ficha técnica de la compañía (versión 03 con fecha 3 de junio del 2008) respaldada sobre los datos científicos correspondientes, la cual pudiese variar con respecto a los textos aprobados por la autoridad sanitaria local.*

*En caso de que tuviese duda sobre los textos aprobados por la autoridad sanitaria local en su país respectivo, contacte directamente la oficina de Bayer Schering Pharma local. La responsabilidad de uso de la información médica presentada sigue estando con el médico prescriptor, el cual deberá asegurarse de contar con la información más actualizada al momento de realizar la prescripción correspondiente. En caso de cualquier duda o mayor información, favor de contactar la oficina de Bayer Schering Pharma local.*